

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-211687

(43)Date of publication of application : 03.08.1992

(51)Int.Cl.

C07D477/00
B01J 31/30
C07F 7/18
C07F 7/22
// A61K 31/40
C07B 61/00

(21)Application number : 03-030865

(71)Applicant : MERCK & CO INC

(22)Date of filing : 26.02.1991

(72)Inventor : RANO THOMAS A
GREENLEE MARK L
DININNO FRANK P

(30)Priority

Priority number : 90 485096	Priority date : 26.02.1990	Priority country : US
90 556591	20.07.1990	
91 650111	04.02.1991	US

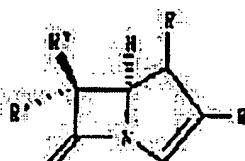
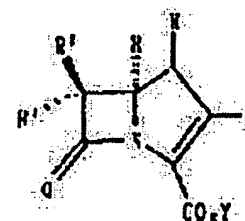
US

(54) NOVEL SYNTHESIS OF CARBAPENEM INTERMEDIATE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a synthetic intermediate for antibiotic C-2 subst. carbapenems, by reacting a carbapenem compound with an organostannane in an aprotic polar coordination solvent in the presence of a palladium compound and a halogen compound.

CONSTITUTION: A carbapenem compound of formula I [R is H or CH₃; R₁ and R₂ are each H, CH₃, C₂H₅, R₄OCH₂, CH₃CH(OR₄), or CH₃CF₂ (R₄ is H or R₅; R₅ is triorganosilyl, allyloxycarbonyl, etc.), etc.; Y is allyl, benzyl, alkyl or triorganosilyl; X is



trifluoromethanesulfonyloxy, methanesulfonyloxy, Cl, Br, etc.], is treated with an organostannane of formula II (Rs is lower alkyl; R3 is alkyl, alkenyl, phenyl, furyl, etc.), in an aprotic polar coordination solvent in the presence of a palladium compound, a halogen compound and optionally, a phosphine of formula III (Rp is phenyl, 2-furyl or 2-thienyl), thereby to obtain compound of formula IV.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-211687

(43) 公開日 平成4年(1992)8月3日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 477/00				
B 0 1 J 31/30				
C 0 7 F 7/18		A 8018-4H		
7/22		S 8018-4H		
		7019-4C		
			C 0 7 D 487/04	1 3 4
			審査請求 未請求 請求項の数14(全 31 頁)	最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平3-30865	(71) 出願人	390023526 メルク エンド カムパニー インコーポ レーテッド MERCK & COMPANY INC OPERATED アメリカ合衆国、 ニュージャージー、 ロー ウエイ、 イースト リンカーン アヴェエニ ュー 126
(22) 出願日	平成3年(1991)2月26日	(72) 発明者	トマス エー. ラノ アメリカ合衆国、 08817 ニュージャージー イ、 エジソン、 ハナ ロード 175
(31) 優先権主張番号	4 8 5 0 9 6	(74) 代理人	弁理士 岡部 正夫 (外6名)
(32) 優先日	1990年2月26日		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	5 5 6 5 9 1		
(32) 優先日	1990年7月20日		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	6 5 0 1 1 1		
(32) 優先日	1991年2月4日		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

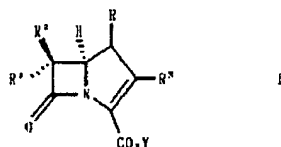
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カルバペネム中間体の新規な合成

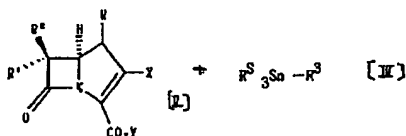
(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 C-2置換カルバペネム類の抗菌剤の合成に
使用される重要な中間体の新規な合成に関する。

【構成】 式【I】



を有するカルバペネム類は容易に得られるカルバペネム
中間体 (式II) とオルガノスタナン (式III) の新規な
反応によって製造される。パラジウム化合物と任意のホ
スフィン配位子が仲介するこの反応は著しく温和な温度
で再現性のある良好な収率として進行する。



〔式中XはR⁰ SO₂ - (R⁰ はCF₃, CH₃, C
H₃ - - など) を、R³ は置換され又はされていない

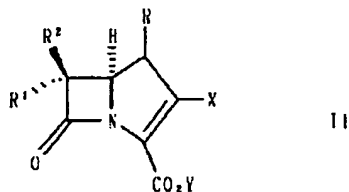
アルキル基、フェニル基、フリル基、チエニル基、シベ
ンゾフリル基、シベンゾチエニル基を、又R⁵ は低級ア
ルキル基を示す]

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式II

【化1】



(式中R、R¹、R²及びYは下記の通りである。Xはトリフルオロメタンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、クロロ、ブromo、ヨード又はジフェニルホスホニルオキシである。)で表わされるカルバペネム化合物を式III

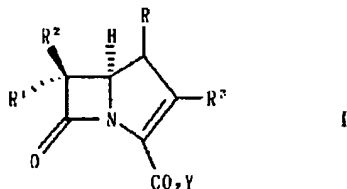
R⁵₃Sn-R³ III

(式中R⁵は低級アルキルであり、R³は下記の通りである)で表わされるオルガノスタナンでパラジウム化合物及びハロゲン化物の存在下非プロトン性極性配位溶媒中で更に任意の式IV

P(R)₃ IV

(式中Rは1~3個置換された又は置換されないフェニル、2-フリル又は2-チエニル基であり、置換基は低級アルキル又は低級アルコキシである)で表わされるホスフィンの存在下で処理する工程を包含している式I

【化2】



(式中RはH又はCH₃である。

R¹及びR²は独立してH、CH₃-、CH₃CH₂-、(CH₃)₂CH-、R⁴OCH₂-、CH₃CH(OR⁴)-、(CH₃)₂C(OR⁴)-、FCH₂CH(OR⁴)-、F₂CHCH(OR⁴)-、F₃CCH(OR⁴)-、CH₃CH(F)-、CH₃CF₂-又は(CH₃)₂C(F)-であり、R⁴は水素又はR⁵であり、R⁵はトリオルガノシリル、p-ニトロベンジロキシカルボニル又はアリロキシカルボニルである。

R³はモノ又はジ置換された又は置換されないアルキル、アルケニル、アルキニル、フェニル、フリル、チエニル、ジベンゾフラニル、ピフェニル、フェナントレニル、フルオレン-9-オニル、ピリジル、フェニルピリジル、ナフチル、ジベンゾチエニル、9-オキソジベンゾチエニル又は9,9-ジオキソジベンゾチエニル基であり、

置換基は

a) 置換された又は置換されないアミノ、ヒドロキシル、シアノ、カルボキシル、ニトロ、クロロ、ブromo、フルオロ、アルコキシ、メルカプト、カルボニル、カルボニルオキシ、カルバモイル、カルバモイルオキシ、チ

2

オ、スルホニル、スルフィノ、チオカルバモイル、チオシアネート、ホルミル、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホルアミド、アジド、ウレイド、スルハモイル、カルボニルアミノ又はアミジノ基(置換基はアルキル又はアリールである)、

b) モノ又はジ置換された又は置換されないアルキル、アルケニル及びアルキニル基(置換基は上のa)から選択される)である。Yはアリル、置換アリル、ベンジル、置換ベンジル、アルキル、置換アルキル又はトリオルガノシリルである。)で表わされる化合物の製造方法。

【請求項2】 Rが2,4,6-トリメトキシフェニル、4-メトキシフェニル又は2,6-ジメトキシフェニルである請求項1記載の方法。

【請求項3】 式IVのホスフィンが存在しない請求項1記載の方法。

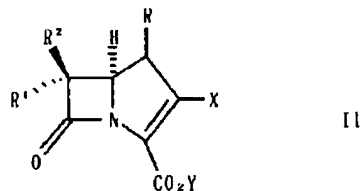
【請求項4】 パラジウム化合物がPd₂(DBA)₃・CHCl₃である請求項1記載の方法。

【請求項5】 ハロゲン化物が塩化亜鉛又は置換アンモニウムハロゲン化物である請求項1記載の方法。

【請求項6】 非プロトン性配位溶媒が1-メチル-2-ピロリジノンである請求項1記載の方法。

【請求項7】 式II

【化3】



30

(式中R、R¹、R²及びYは下記の通りである。Xはトリフルオロメタンスルホニルオキシである。)で表わされるカルバペネム化合物を式III

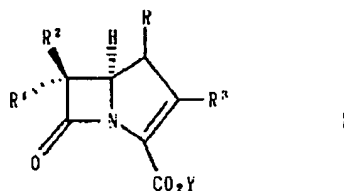
R⁵₃Sn-R³ III

(式中R⁵は低級アルキルであり、R³は下記の通りである)で表わされるオルガノスタナンでパラジウム化合物及びハロゲン化物の存在下非プロトン性極性配位溶媒中で更に任意の式IV

P(R)₃ IV

(式中R⁵は2,4,6-トリメトキシフェニル、4-メトキシフェニル又は2,6-ジメトキシフェニルである)で表わされるホスフィンの存在下で処理する工程を包含している式I

【化4】



50

〔式中RはH又はCH₃である。〕

R¹ は(R)-CH₃CH(OR⁴)- 又は(R)-CH₃CHF- であり、R⁴ は水素又はR⁵ であり、R⁵ はトリオルガノシリル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル又はアリルオキシカルボニルである。R² は水素である。

R³ はモノ又はジ置換された又は置換されないアルキル、アルケニル、アルキニル、フェニル、フリル、チエニル、ジベンゾフラニル、ビフェニル、フェナントレニル、フルオレン-9-オニル、ピリジル、フェニルピリジル、ナフチル、ジベンゾチエニル、9-オキソジベンゾチエニル又は9, 9-ジオキソジベンゾチエニル基であり、置換基は

a) 置換された又は置換されないアミノ、ヒドロキシル、シアノ、カルボキシル、ニトロ、クロロ、ブロモ、フルオロ、アルコキシ、メルカプト、カルボニル、カルボニルオキシ、カルバモイル、カルバモイルオキシ、チオ、スルホニル、スルフィノ、チオカルバモイル、チオシアネート、ホルミル、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホルアミド、アジド、ウレイド、スルハモイル、カルボニルアミノ又はアミノ基（置換基はアルキル又はアリールである）、

b) モノ又はジ置換された又は置換されないアルキル、アルケニル及びアルキニル基（置換基は上のa）から選択される）である。

Yはアリル、置換アリル、ベンジル、置換ベンジル、アルキル、置換アルキル又はトリオルガノシリルである。）で表わされる化合物の製造方法。

〔請求項8〕 R³ がモノ又はジ置換された又は置換されないフェニル、フリル、チエニル、ジベンゾフラニル、ビフェニル、フェナントレニル、フルオレン-9-オニル、ナフチル、ジベンゾチエニル、9-オキソジベンゾチエニル又は9, 9-ジオキソジベンゾチエニル基であり、置換基は

a) 置換された又は置換されないアミノ、ヒドロキシル、シアノ、カルボキシル、ニトロ、クロロ、ブロモ、フルオロ、アルコキシ、メルカプト、カルボニル、カルボニルオキシ、カルバモイル、カルバモイルオキシ、チオ、スルホニル、スルフィノ、チオカルバモイル、チオシアネート、ホルミル、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホルアミド、アジド、ウレイド、スルハモイル、カルボニルアミノ又はアミノ基（置換基はアルキル又はアリールである）、

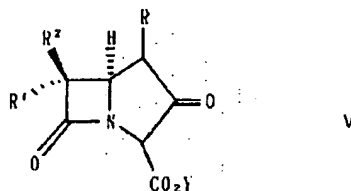
b) モノ又はジ置換された又は置換されないアルキル、アルケニル及びアルキニル基（置換基は上のa）から選択される）である請求項7記載の方法。

〔請求項9〕パラジウム化合物がPd₂(DBA)₃・CHCl₃であり、ハロゲン化物が塩化亜鉛又は置換アンモニウムハロゲン化物であり、非プロトン性配位溶媒が1-メチル-2-ピロリジノンであり、他の可変のもの及び置換基全てが請求項7に記載した通りである請求項7記載の

方法。

〔請求項10〕式IIのカルバベネム化合物を式V

〔化5〕



〔式中RはH又はCH₃である。R¹ は(R)-CH₃CH(OR⁴)- 又は(R)-CH₃CHF- であり、

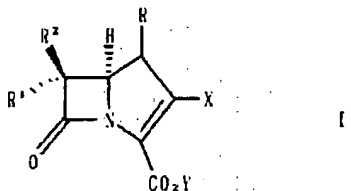
R⁴ は水素又はR⁵ であり、R⁵ はトリオルガノシリル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル又はアリルオキシカルボニルである。

R² は水素である。

Yはアリル、置換アリル、ベンジル、置換ベンジル、アルキル、置換アルキル又はトリオルガノシリルである。）で表わされるβ-ケトエステルカルバベネムからこの場で製造する請求項7記載の方法。

〔請求項11〕式II

〔化6〕

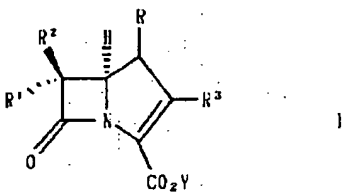


〔式中R、R¹、R²及びYは下記の通りであり、Xはトリフルオロメタンスルホニルオキシである）で表わされるカルバベネム化合物を式III

R⁵ ₃Sn-R³ III

〔式中R⁵はメチルであり、R³は下記の通りである）で表わされるオルガノスタナンで塩化亜鉛及び置換アンモニウムハロゲン化物から選択されるハロゲン化物の存在下及びトリス（ジベンジリジンアセトン）ジパラジウム-クロロホルムの存在下1：1のテトラヒドロフラン：1-メチル-2-ピロリジノン中で処理する工程を包含している式I

〔化7〕



〔式中RはHである。〕

R¹ は(R)-CH₃CH(OR⁴)- 又は(R)-CH₃CHF- であり、R⁴ は水素又はトリメチルシリルである。R² は水素である。

R³ はモノ又はジ置換された又は置換されないアルキ

5

ル、アルケニル、アルキニル、フェニル、フリル、チエニル、ジベンゾフラニル、ビフェニル、フェナントレニル、フルオレン-9-オニル、ピリジル、フェニルピリジル、ナフチル、ジベンゾチエニル、9-オキソジベンゾチエニル又は9, 9-ジオキソジベンゾチエニル基であり、置換基は

a) 置換された又は置換されないアミノ、ヒドロキシル、シアノ、カルボキシル、ニトロ、クロロ、プロモ、フルオロ、アルコキシ、メルカプト、カルボニル、カルボニルオキシ、カルバモイル、カルバモイルオキシ、チオ、スルホニル、スルフィノ、チオカルバモイル、チオシアネート、ホルミル、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホルアミド、アジド、ウレイド、スルハモイル、カルボニルアミノ又はアミジノ基（置換基はアルキル又はアリールである）、

b) モノ又はジ置換された又は置換されないアルキル、アルケニル及びアルキニル基（置換基は上のa）から選択される）である。Yは4-ニトロベンジルである。）で表わされる化合物の製造方法。

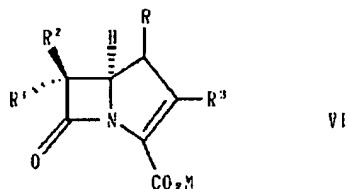
【請求項12】 R^3 がモノ又はジ置換された又は置換されないフェニル、フリル、チエニル、ジベンゾフラニル、ビフェニル、フェナントレニル、フルオレン-9-オニル、ナフチル、ジベンゾチエニル、9-オキソジベンゾチエニル又は9, 9-ジオキソジベンゾチエニル基であり、置換基が

a) 置換された又は置換されないアミノ、ヒドロキシル、シアノ、カルボキシル、ニトロ、クロロ、プロモ、フルオロ、アルコキシ、メルカプト、カルボニル、カルボニルオキシ、カルバモイル、カルバモイルオキシ、チオ、スルホニル、スルフィノ、チオカルバモイル、チオシアネート、ホルミル、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホルアミド、アジド、ウレイド、スルハモイル、カルボニルアミノ又はアミジノ基（置換基はアルキル又はアリールである）、

b) モノ又はジ置換された又は置換されないアルキル、アルケニル及びアルキニル基（置換基は上のa）から選択される）である請求項1記載の方法。

【請求項13】 式Iの化合物を脱保護して式VI

【化8】



【式中RはH又はCH₃である。

R^1 及び R^2 は独立してH、CH₃-、CH₃CH₂-、(CH₃)₂CH-、 R^4 OCH₂-、CH₃CH(OR⁴)-、(CH₃)₂C(OR⁴)-、FCH₂CH(OR⁴)-、F₂CHCH(OR⁴)-、F₃CCH(OR⁴)-、CH₃CH(F)-、CH₃CF₂- 又は (CH₃)₂C(F)- であり、 R^4 は水素である。

6

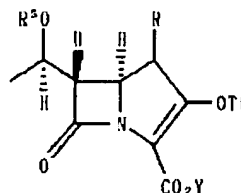
R^3 はモノ又はジ置換された又は置換されないアルキル、アルケニル、アルキニル、フェニル、フリル、チエニル、ジベンゾフラニル、ビフェニル、フェナントレニル、フルオレン-9-オニル、ピリジル、フェニルピリジル、ナフチル、ジベンゾチエニル、9-オキソジベンゾチエニル又は9, 9-ジオキソジベンゾチエニル基であり、置換基は

a) 置換された又は置換されないアミノ、ヒドロキシル、シアノ、カルボキシル、ニトロ、クロロ、プロモ、フルオロ、アルコキシ、メルカプト、カルボニル、カルボニルオキシ、カルバモイル、カルバモイルオキシ、チオ、スルホニル、スルフィノ、チオカルバモイル、チオシアネート、ホルミル、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホルアミド、アジド、ウレイド、スルハモイル、カルボニルアミノ又はアミジノ基（置換基はアルキル又はアリールである）、

b) モノ又はジ置換された又は置換されないアルキル、アルケニル及びアルキニル基（置換基は上のa）から選択される）である。Mは水素又はアルカリ金属である。）で表わされるカルバペネム抗生物質を生成させる請求項1記載の方法。

【請求項14】 式

【化9】



（式中RはH又はCH₃である。

R^5 はトリオルガノシリル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル又はアリルオキシカルボニルである。

Yはアリル、置換アリル、ベンジル、置換ベンジル、アルキル、置換アルキル又はトリオルガノシリルである。）で表わされる化合物。

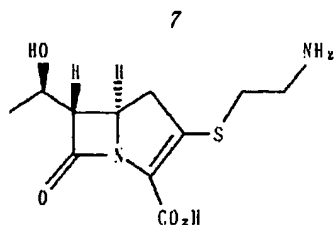
【発明の詳細な説明】

【0001】本特許出願は1990年7月20日出願された同時係属中の出願番号第556591号の一部継続出願であり、これは1990年2月26日出願された同時係属中の出願番号第485096号の一部継続出願である。

【0002】本発明はC-2-置換カルバペネム類の抗菌剤の合成に使用される重要な中間体の新規な合成に関する。合成は活性カルバペネム中間体と適当に置換されたオルガノスタナンとのパラジウム仲介カップリング反応を使用する。

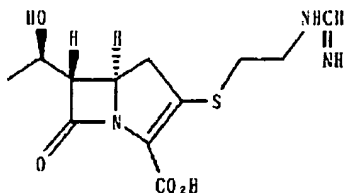
【0003】チエナマイシンは広範スペクトルを有する初期のカルバペネム抗菌剤であり次式

【化10】



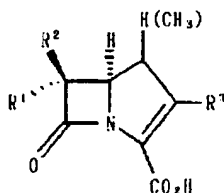
を有する。後にN-ホルムイミドイルチエナマイシンが発見され、これは式

【化11】



を有する。更に最近になって任意に置換された有機部分である2-置換基を有するカルバペネム抗菌剤が記載された。これらの薬剤は米国特許第4,260,627号、同第4,543,257号及び同第4,775,669号に記載されこれらの特許は全てメルクアンドカンパニー社に譲渡され、本明細書に引用されるものであり、式

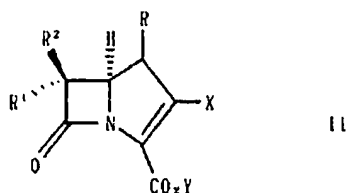
【化12】



を有する。L. カマ (Cama) 及びB. G. クリステンセン (Christensen)、テトラヘドロンLett. 第21巻、2013頁 (1980年)、L. カマ等、テトラヘドロン、第39巻、2531頁 (1983年)、R. グチコンダ (Guthikonda) 等、J. Med. Chem. 第30巻、87頁 (1987年) 及びS. シュミット (Schmitt) 等、J. Antibiot. 第41巻、780頁 (1988年) に開示され、現在放棄されている米国特許出願第163,240号、現在放棄されている米国特許出願第171,244号、メルクアンドカンパニー社に譲渡された米国特許第4,465,632号に開示されている以前のこの種のカルバペネム抗生物質の合成は集中的でなく、しかも使用される化学転換に数種の官能基が不適合なために多くの保護基及び/又は官能基等価物の使用を必要としていた。上で言及した文献は全て本明細書に引用する。

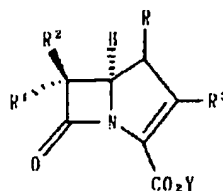
【0004】従って本発明の目的は式

【化13】



(式中R、R¹、R²、R³、X及びY基は以下で定義される) で表わされる中間体から式I

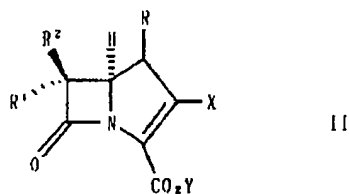
【化14】



10 で表わされるカルバペネム中間体の合成を提供することである。更に本発明の目的は中間体IIと適当に置換されたオルガノスタナンとの反応がパラジウム化合物と任意のホスフィン配位子で仲介される上で例示した中間体式Iの合成を提供することである。最後に本発明の目的はC-2-置換カルバペネム抗生物質を生成させるために脱保護することができる式Iの中間体の合成を提供することである。

【0005】本発明は式I I

【化15】



(式中R、R¹、R²及びYは式Iの化合物と同じである。Xはトリフルオロメタンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、クロロ、プロモ、ヨード又はジフェニルホスホニルオキシである。) で表わされるカルバペネム化合物を0.9~1.5モル当量の式III

R⁵ 3 Sn -R³

III

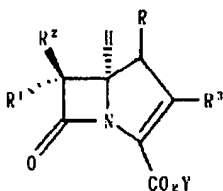
(式中R⁵は低級アルキルであり、R³は式Iに記載される通りである) で表わされるオルガノスタナンで1~10モル%のパラジウム化合物と0.5~3モル当量のハロゲン化物の存在下、非プロトン性極性配位溶媒中で更にパラジウム化合物に対して0~8.0モル当量の式IV

P(R³)₃

IV

(式中R³は1~3個置換された又は置換されないフェニル、2-フリル又は2-チエニル基であり、置換基は低級アルキル又は低級アルコキシである) で表わされるホスフィンの存在下で処理する工程を包含している式I

【化16】



50 (式中RはH又はCH₃である。R¹及びR²は独立して

H、 CH_3- 、 CH_3CH_2- 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ 、 R^4OCH_2- 、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OR}^4)-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OR}^4)-$ 、 $\text{FCH}_2\text{CH}(\text{OR}^4)-$ 、 $\text{F}_2\text{CHCH}(\text{OR}^4)-$ 、 $\text{F}_3\text{CCH}(\text{OR}^4)-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{F})-$ 、 CH_3CF_2- 又は $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{F})-$ であり、 R^4 は水素又は R^5 であり、 R^5 はトリオルガノシリル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル又はアリルオキシカルボニルである。

R^3 はモノ又はジ置換された又は置換されないアルキル、アルケニル、アルキニル、フェニル、フリル、チエニル、ジベンゾフラニル、フェナントレニル、ナフチル、フルオレン-9-オニル、ピリジル、フェニルピリジル、ピフェニル、ジベンゾチエニル、9-オキソジベンゾチエニル又は9、9-ジオキソジベンゾチエニル基であり、置換基は

a) 置換された又は置換されないアミノ、ヒドロキシル、シアノ、カルボキシル、ニトロ、クロロ、プロモ、フルオロ、アルコキシ、メルカプト、カルボニル、カルボニルオキシ、カルバモイル、カルバモイルオキシ、チオ、スルホニル、スルフィノ、チオカルバモイル、チオシアネート、ホルミル、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホルアミド、アジド、ウレイド、スルハモイル、カルボニルアミノ又はアミノ基（置換基はアルキル又はアリールである）、

b) モノ又はジ置換された又は置換されないアルキル、アルケニル及びアルキニル基（置換基は上のa）から選択される）である。Yはアリル、置換アリル、ベンジル、置換ベンジル、アルキル、置換アルキル又はトリオルガノシリルである。）で表わされるカルバベネム化合物の新規な製造方法を提供する。

【0006】本明細書で用いられる“アルキル”とは20個までの炭素原子を有する炭素基を意味し、“低級アルキル”を含む。アルキル基の具体例としてはオクチル、ノニル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、エイコシル等がある。本明細書で用いられる“アルケニル”とは2～20個の炭素原子を有するアルケニル基を意味する。アルケニル基の具体例としては、ビニル、アリル、イソプロベニル、ペンテニル、ヘキセニル、2-ブテニル、2-メチル-ブテニル等がある。本明細書で用いられる“アルキニル”とは2～20個の炭素原子を有するアルキニル基を意味する。アルキニル基の具体例としてはエチニル、プロパルギル、3-メチル-1-ペンチニル、2-ヘプチニル等がある。本明細書で用いられる“低級アルキル”とは1～7個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。低級アルキル基の具体例としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-及びtert-ブチル等がある。本明細書で用いられる“低級アルコキシ”とは低級アルキルで置換された酸素を有するアルコキシを意味する。低級アルコキシの具体例としてはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、t-ブトキシ等がある。本明細書で用いられるYの定義の“置換ベンジル”とは当業界でよく知られ

ている置換基を有するカルボキシル保護基として働くベンジル基を意味する。このような基としては4-ニトロベンジル、4-メトキシベンジル、2-ニトロベンジル、ベンズヒドリル等で例示されるベンジル基がある。本明細書で用いられるYの定義の“置換アルキル”とは、当業界でよく知られている置換基を有するカルボキシル保護基として働くアルキル基を意味する。このような基としては2, 2, 2-トリクロロエチル、トリメチルシリルエチル、フェニルスルホニルエチル等で例示されるアルキル基がある本明細書で用いられるYの定義の“置換アリル”とは、当業界でよく知られている置換基を有するカルボキシル保護基として働くアリル基を意味する。このような基としてはメタリル、クロチル、ジメタリル、2-クロロアリル、2, 3-ジクロロアリル等で例示されるアリル基がある。

【0007】本明細書で使用される R^5 及びYの定義の“トリオルガノシリル”とは低級アルキル基又はアリール基又はその組合せでトリ置換され、1つの置換基が低級アルコキシ基であることができるシリル基を意味する。トリオルガノシリル基の具体例としてはトリメチルシリル、トリエチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、トリフェニルシリル、ジメチルフェニルシリル、フェニル-t-ブチルメトキシシリル等がある。本明細書で用いられる“パラジウム化合物”とはパラジウム(0)又はパラジウム(II)化合物を意味する。パラジウム(0)化合物は $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{DBA})_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3$ 、溶媒等で例示される。パラジウム(II)化合物は $(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PdCl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ 、 $(\text{PhCN})_2\text{PdCl}_2$ 等で例示される。上記パラジウム(0)の具体例の“溶媒”とはこのような化合物の生成に有用である当業界で既知の溶媒を意味し、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、塩化メチレン等がある。本明細書で用いられる“ハロゲン化物”とは、金属ハロゲン化物及び置換アンモニウムハロゲン化物を含む。“金属ハロゲン化物”とは塩化リチウム、臭化リチウム、塩化ナトリウム、臭化ナトリウム、臭化カリウム、臭化亜鉛、塩化亜鉛等を含む。“置換アンモニウムハロゲン化物”とはジイソプロピルアミン塩酸塩、塩化テトラブチルアンモニウム、トリエチルアミン塩酸塩等を含む。本明細書で用いられる“非プロトン性極性配位溶媒”とはテトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、アセトニトリル、アセトン、ヘキサメチルホスホルアミド、ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン(DMI)、スルホラン、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルアセトアミド等及び上で挙示した溶媒の混合液を含む。上記定義に関して“アルキル”、“アルケニル”及び“アルキニル”は直鎖、分枝鎖脂肪族炭化水素基を意味する。

【0008】 R^3 の置換基の“a”部分の“置換された”とは置換することができる置換基(例えばアミノ、アルコキシ、カルボニル、カルバモイル等)にのみ用いることは理解される。個々の化合物に於ていずれの置換基(例えば R^5 、 R^3 の置換基等)の定義も化合物内の他の個所の定義と独立していることを意味する。従って R^5 、 SnR^3 は Me_3SnR^3 、 Me_2EtSnR^3 等を表わす。また R^3 と R^5 は R^3 が低級アルキルである場合同一であってもよいことを意味する。 R^3 がアリール又はヘテロアリール基(例えばフェニル、チエニル、フリル等)である場合、 R^3 が式Iで定義したカルバペネム環に結合する点は置換基又は環縮合の部分に使用されない R^3 の炭素原子のいずれかであることを意味する。 R^3 の一部であるいずれの置換官能基(例えばアミノ)も本発明の化学転換に不適合である場合、この基はスタナンIIIの製造前に当業界で既知の手法によって選択的に保護することができることは理解される。このような保護は R^3 がカルバペネム中間体Iに結合された後に当業界で既知の手法によって R^3 から除去することができる。ピリジル又はフェニルピリジル基を表わす R^3 の置換基はピリジン環の窒素原子に存在して陽電荷の第四級窒素を生成することができることは理解される。本発明はこのように置換され電荷したオルガノスタナンを使用することを包含する。このように電荷したオルガノスタナンを使用するとき本方法から生じる生成物も同様に電荷されていることは理解される。またこのように電荷した化合物が使用又は生成されるとき、対応する陰電荷対イオンも化合物と存在させねばならないか又は化合物自体が陰電荷置換基を含有せねばならずこれによって化合物が全体として中性になることは理解される。

【0009】使用されるオルガノスタナンの R^3 基の置換基も陽電荷した第四級窒素を含むことができることは理解される。例えば4-(トリメチルアンモニウムメチル)-1-トリメチルスタニルベンゼンクロリド等を本方法で使用するすることができる。このような場合、本方法で生成される生成物も同様に電荷されている。このようなスタナンを使用し、このような生成物を生成するとき、陰電荷対イオン又は陰電荷置換基を上記した通り存在させねばならないことは理解される。 R は水素であることが好ましい。 R^2 は水素であり、 R^1 は $(R)-CH_3CH(OR^4)-$ 又は $(R)-CH_3CH(F)-$ であることが好ましく、 $(R)-CH_3CH(OR^4)-$ が最適である。 R^3 は置換ジベンゾフラン、フェナントレニル、ジベンゾチエニル、フェニル、ピフェニル、ナフチル、フルオレン-9-オニル、9-オキシジベンゾチエニル又は9,9-ジオキシジベンゾチエニルであることが好ましい。脱離基 X はトリフルオロメタンスルホニルオキシ又はクロロであることが好ましい。最適な X 基はトリフルオロメタンスルホニルオキシである。 R^5 はメチル又はブチルであることが好ましい。最適な R^5 はメチルである。1.0~1.2モル当

量のアリールスタナンを本方法で使用するが好ましい。1.0~1.1モル当量のアリールスタナンを本方法で使用するが更に好ましい。 R はメチル、メトキシ、エトキシ等のような電子供与基で1~3個適当に置換されたフェニル基であることが好ましい。最適な R は2,4,6-トリメトキシフェニルである。

【0010】パラジウム化合物に対して0~4モル当量のホスフィンを用いることが好ましい。パラジウム化合物は $Pd_2(DBA)_3 \cdot$ 溶媒又は $(CH_3CN)_2PdCl_2$ であることが好ましい。最適なパラジウム化合物は $Pd_2(DBA)_3 \cdot CHCl_3$ である。2~6モル%のパラジウム化合物を本方法で使用するが好ましい。2~4モル%のパラジウム化合物を本方法で使用するが更に好ましい。ハロゲン化合物は塩化リチウム、塩化亜鉛又は置換アンモニウムハロゲン化物であることが好ましい。最適ハロゲン化合物は塩化亜鉛である。1.0~2.5モル当量のハロゲン化合物を本方法で使用するが好ましい。1.0~1.5モル当量のハロゲン化合物を本方法で使用するが更に好ましい。非プロトン性極性配位溶媒はテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド又は1-メチル-2-ピロリジノン又はこの3種のいずれかの混合液であることが好ましい。最適な非プロトン性極性配位溶媒は1:1の1-メチル-2-ピロリジノン:テトラヒドロフランである。

【0011】本発明の方法で生成されるカルバペネム化合物Iはこれ自体直接又は間接的にカルバペネム抗生物質を生ずる合成中間体として有用である。保護基 Y 及び/又は R^5 を当業界でよく知られている方法によって除去すると直接対応するカルバペネム抗生物質を生成することができることは理解される。式Iの化合物を順次保護基 Y を除去する前に更に修正することができるのも理解される。このような化学修正は全てメルクアンドカンパニー社に譲渡される米国特許第4,680,292号、欧州特許公報第0277743号及び米国特許出願番号第396163号、同第396164号、同第396165号、同第395854号、同第543939号、同第544281号及び同第546279号及び米国特許出願メルクドケットNo. 17510、17511、17805、18095及び18136に開示されるようなカルバペネム抗生物質を生じることができ、これらは式Iのカルバペネムの脱保護から直接得た化合物より高い抗菌力を有することができる。可能な修正法は引用した米国特許、欧州特許及び米国特許出願に開示されるが限定することを意味しない。

【0012】こうして生成されたカルバペネム抗生物質は種々のグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して有効な価値のある抗菌剤であり、従って、ヒト及び動物薬に有用性がある。本発明の抗菌剤に感受性のある代表的な病原体は次のスタフィロコッカス(Staphylococcus)、エンテロコッカス(Enterococcus)、エシェリキアコリ(Escherichia coli)、クレブシエラ(Klebsiella)、エンテロバクター(Enterobacter)、バシラス(Bacill

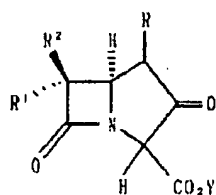
13

us)、サルモネラ (Salmonella)、シュードモナス (Pseudomonas)、セレイシア (Serratia)、プロテウス (Proteus) 及びバクテリウム (Bacterium) の種々の種族又は菌株を含む。このような抗生物質は薬物としての用途に限定されず、工業のあらゆる面で、例えば動物飼料への添加物として食品の保存に、感染防止に及び細菌増殖の制御が望まれるその他の工業系で使用する事ができる。更に上記で言及した米国特許及び特許出願はこのような化合物の用途を記載している。

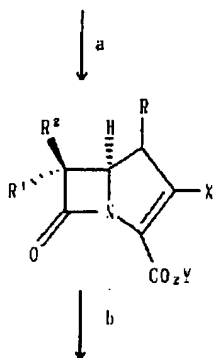
【0013】次の合成図式(図式1)は本発明の方法が使用される順序を例示する。種々の置換基R、R¹、R²、R³及びYは上で定義した通りである。置換基Mは後に定義される。

【化17】

図 1



V

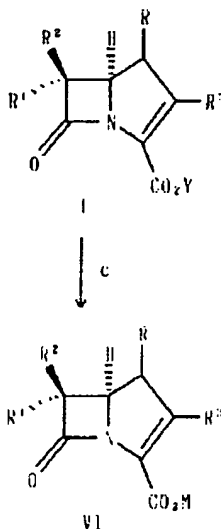


a. 活性化

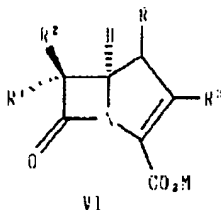
b. カップリング

【化18】

14



c



VI

c. 脱保護

20 【0014】2-オキソカルバペネム中間体Vを製造する工程は当業界でよく知られており、D. G. メリロ (Melillo)等、テトラヘドロンレターズ第21巻、2783頁 (1980年)、T. ザルツマン (Salzmann) 等、ジャーナル オブ アメリカン ケミカルソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.)第102巻、6161頁 (1980年)、J. G. デブリエス (devries)等、ヘテロサイクルス第23巻、(8)、1915頁 (1985年) 及びL. M. フェンテス (Fuentes)、I. シンカイ (Shinkai)及びT. N. ザルツマン (Salzmann)、J. A. m. Chem. Soc. 第108 巻、4675頁 (1986年) に十分に詳細に説明されている。合成も三楽オーシャン日本特許公報第6-0163-882-A 号、サントスベルギー特許公報第900-718-A 号及びいずれもメルクアンドカンパニー社に譲渡されている米国特許第4, 269, 772 号、同第4, 350, 631 号、同第4, 383, 946 号及び同第4, 414, 155 号に開示されている。上記の論文及び開示を本明細書に引用する。

【0015】要するに図式によればトリオルガノシリル、置換された及び置換されないアリル及び置換された及び置換されないベンジル基のような保護基Yを有し、置換基R¹及びR²に結合される関連した保護基も有することができる2-オキソカルバペナムVは2位に脱離基をもつカルバペネムに変換される。当業界で既知の数種の脱離基の選択を用いることができる。従ってオキソカルバペナムはジフェニルクロロホスフェートのようなホスホリル化剤とジイソプロピルエチルアミン等の有機窒素塩基の存在下で反応させるとエノールホスフェート(例えばX=OP(O)(OPh)₂)を得ることができる。この方法は上記メリロ等及びザルツマン等によって記載されている。またオキソカルバペナムを塩化メタンスルホニル、塩化トリフルオロメタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホン酸無水物等のスルホニル化剤とジイソプロピ

15

ルアミン、トリエチルアミン等の有機窒素塩基の存在下で反応させるとエノールスルホネート（例えばX=OTf）を得ることができる。最終の別法として、こうして生成したエノールスルホネートを塩化リチウム等の金属ハロゲン化物（あるいはパラジウム化合物と任意のホスフィン配位子の存在下の金属ハロゲン化物）で処理するとビニルハライドカルバペネム（例えばX=Cl）を得ることができる。

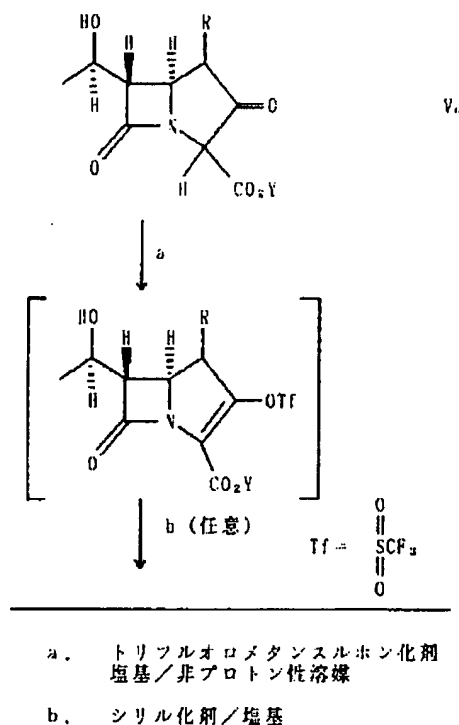
【0016】次いで2-活性カルバペネムを順次フェニルトリメチルスタナン、4-ホルミルフェニルトリメチルスタナン等の有機スズ試薬とPd(DBA)₂、Pd₂(DBA)₃、CHCl₃、(CH₃CN)₂PdCl₂等の触媒の存在下で反応させる。このようなカップリング反応は金属ハロゲン化物の存在で有利であり、トリアリールホスフィン等のホスフィン配位子の存在でも有利であり式Iの保護カルバペネムを生成する。次いでカルバペネムIを保護基がIに存在することに基づく当業界で既知の方法によって脱保護してカルバペネム抗生物質VIを生成する。従ってYが置換された又は置換されないアリル基であり及び/又はアリルカルボニル型保護基がR¹又はR²に存在する場合、マッコンビー (McCombie) 等、J. Org. Chem. 第47巻、2505頁 (1983年) に記載されるパラジウム触媒脱エステル化を使用することができる。また置換された又は置換されないベンジル保護基がカルバペネムIに存在する場合、上記メリノ等に記載される周知の水素化手法によって、このような基を除去することができる。更にトリオルガノシリル基がカルバペネムIに存在する場合、上記R. グチコンダ等に記載される周知のプロトン性又は非プロトン性脱シリル化手法によってこのような基を除去することができる。保護基の組合わせが存在する場合、これらの保護基を除去する順序は溶解度及び“部分的に保護された”カルバペネムの安定性のような要因によって指示され当業者によって容易に決定されることは理解される。本明細書で用いられるMは水素又はアルカリ金属である。“アルカリ金属”とはカリウム、ナトリウム及びリチウムを含む。

16

【0017】図式2は本発明の方法を使用して好ましい実施態様であるR¹が(R)-CH₃CH(OR⁴)-であり、R²が水素であり、Xがトリフルオロメタンスルホネートであり、R⁴が水素又はトリオルガノシリルである中間体Iaを得る順序を例示する。他の種々の置換基R、R³、Y及びMは上で定義した通りである。任意のオルガノシリル保護基R⁵ (R⁴=R⁵=トリオルガノシリル)を2-オキソカルバペナムVaとトリフルオロメタンスルホニル化剤との反応前に導入することができるとは理解されるが、一つの反応容器中で行なわれることから例示される順序がより便利であることがわかる。

【化19】

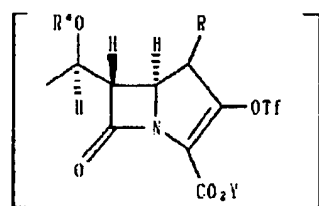
図式2



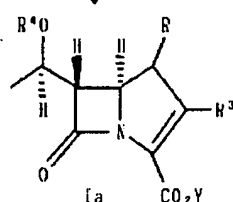
【化20】

17

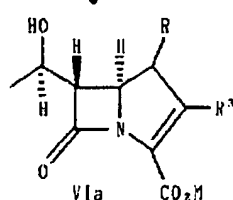
18



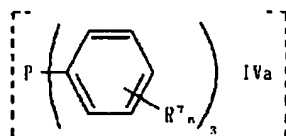
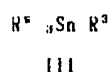
c.



d.



c. パラジウム化合物／金属ハロゲン化物非プロトン性極性配位溶媒



d. 脱保護

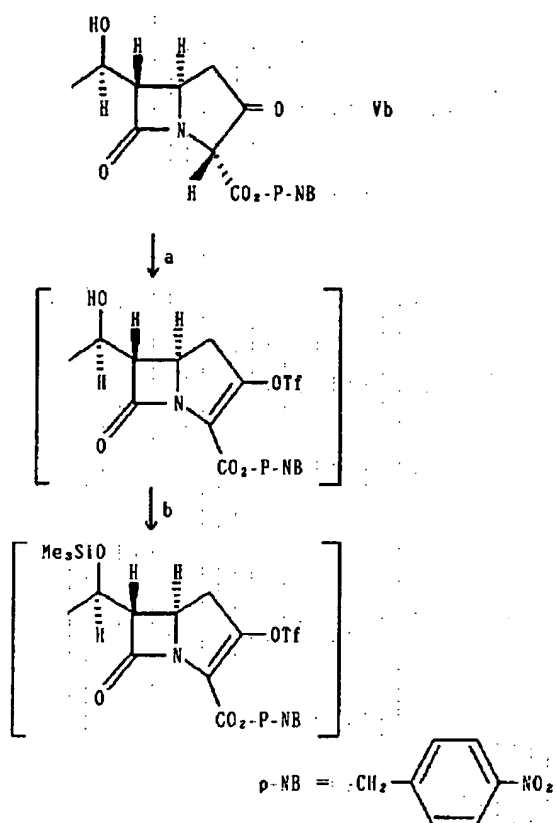
【0018】要するに図式によればトリオルガノシリル、置換された及び置換されないアリル及び置換された及び置換されないベンジル基のような保護基Yを有する2-オキソカルバペネムVaをトリフルオロメタンスルホン酸無水物、塩化トリフルオロメタンスルホン酸等の適当なトリフルオロメタンスルホン酸化合物とトリエチルアミン、ジイソプロピルアミン等の有機窒素塩基の存在下、テトラヒドロフランのような極性非プロトン性溶媒中で反応させる。カルバペネムの6位のヒドロキシエチル基を保護することが望ましい場合は次にトリエチルアミン等の有機窒素塩基を反応溶液に加えた後直ちにトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホン酸、トリエチルシリルトリフルオロメタンスルホン酸等のシリル化剤を加える。このようなヒドロキシ基の保護を使用してもしなくても反応液を短時間攪拌し、次にDMI、1-メチル-2-ピロリジノン等の非プロトン性極性配位溶媒を加える。次いでこれにトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム-クロロホルム、酢酸パラジウム等のパラジウム化合物、1-（トリメチルスタン

ニル）-4-（ヒドロキシメチル）ベンゼン等のような適当に置換されたスタナン及び任意にトリス（4-メトキシフェニル）ホスフィン、トリス（2, 4, 6-トリメトキシフェニル）ホスフィン等の適当に置換されたフェニルホスフィン（ R^7 = 低級アルキル又は低級アルコキシ； $n = 0 \sim 3$ ）を加える。塩化リチウム、塩化亜鉛等の金属ハロゲン化物を加え、反応溶液を0～50℃のような適当な温度に急速に温め、適当な時間攪拌する。生成物カルバペネムIaを当業界で既知の通常分離／精製法によって得る。前述の通りカルバペネムIaを適当な手法で脱保護してカルバペネム抗生物質VIを得る。

【0019】図式3は本発明の方法を使用して最も好ましい実施態様であるRが水素であり、 R^1 が(R)-CH₂CH(OR⁵)-であり、 R^2 が水素であり、Xがトリフルオロメタンスルホン酸であり、Yがp-ニトロベンジルであり、 R^5 がトリメチルシリルである中間体Ibを得る順序を例示する。他の置換基 R^3 は上で定義した通りである。個々の好ましい試薬もまた図式3に例示される。

【化21】

図式 3

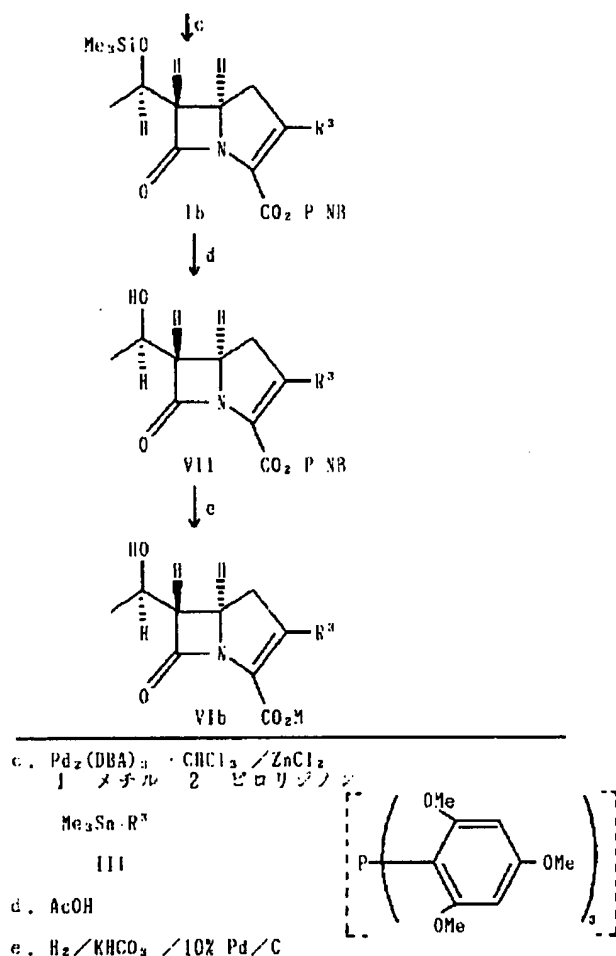
a. $\text{iPr}_2\text{NH}/\text{Tf}_2\text{O}/\text{THF}$ b. $\text{Et}_3\text{N}/\text{TMSOTf}$

【化 2 2】

30

21

22



【0020】要するに図式によれば2-オキソカルバペナムVbをジイソプロピルアミンとテトラヒドロフラン中-78℃で反応させ、次に10分でトリフルオロメタンスルホン酸無水物と反応させる。この反応液を15分間攪拌し、次いでこの反応溶液にトリエチルアミンを加えた後、直ちにトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネートを加える。この反応液を20分間攪拌し、次いで1-メチル-2-ピロリジノンを加え、次にトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム-クロロホルム及び1-（トリメチルスタンニル）-4-（ヒドロキシメチル）-ベンゼン等のような適当に置換されたオルガノスタナン及び任意のトリス（2, 4, 6-トリメトキシフェニル）-ホスフィンを加える。エーテル中塩化亜鉛の溶液を加え、この反応溶液を0~50℃の適当な温度に急速に温め、適当な時間攪拌する。この生成物カルバペナムIbは当業界で既知の通常分離/精製法によって得る。次いでカルバペナムIbを酢酸と反応させて6-ヒドロキシエチルカルバペナムVIIを得る。分離せずにカルバペナムVIIを重炭酸カリウムの存在下10%Pd/Cにより水素化するとカルバペナム抗生物質VIIb

を得る。上述した合成法が他の詳細に記載されていないオルガノスタナンに適合することは理解される。従ってR³として（ヘテロアリーリウム）メチルフェニル基又はヘテロアリーリウムアルキル基を有するオルガノスタナンを同様の反応条件下で使用して、いずれもメルクアンドカンパニー社に譲渡される米国特許第4,680,292号、同第4,729,993号、欧州特許公報第0277743号及び米国特許出願番号第396,163号、同第396,165号、同第396,164号及び同第395,854号に開示されるカルバペナム抗生物質への直接前駆体を得ることができる。更に本発明を次の実施例によって明確にするが、これらは具体的に説明するものであり、限定するものではない。温度は全て℃である。

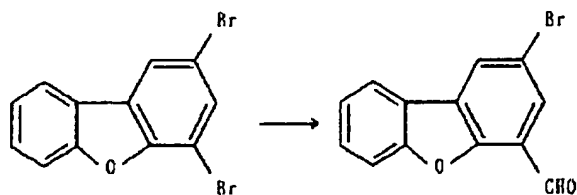
【0021】

【実施例1】p-ニトロベンジル-（5R, 6S）-2-（1-カルバモイル-3-ジベンゾフランニル）-6-（1R-（トリメチルシリルオキシ）エチル）カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート

【化23】

23

24

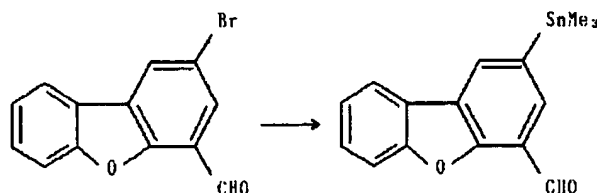
工程A：1-ホルミル-3-ブロモジベンゾフラン

窒素下-78℃に於て無水THF (250ml) 中ジプロモベンゾフラン1 (10g、30.9ミリモル) の攪拌溶液にヘキサン中2.5Mブチリチウム溶液 (13.6ml、33.9ミリモル) を加えた。得られた赤色溶液を-50℃に温め10分間維持した後無水DMF (2.6ml、33.9ミリモル) を滴下した。得られた錆色の溶液を-50~-40℃で更に20分間攪拌した後塩化アンモニウム飽和溶液 (25ml) で反応を停止した。THFを真空下で除去し、残留物を酢酸エチル (EtOAc) に溶解し、水、塩化アンモニウム飽和水溶液、水及び食塩水で順次洗浄した。次いで有機溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、ノー*

*リットで脱色した。次いでこの混合液を濾過し、真空下で濃縮した。残留物をエーテル/ヘキサンで摩砕してジベンゾフラン2の薄黄色薄片状物質4.0gを得た。次いで母液をクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中30% EtOAc) 処理してジベンゾフラン2を更に2.1g得た (全収率、73%)。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.42(t, J=7.5Hz, 1H)、7.55(t, J=7.3Hz, 1H)、7.65(d, J=7.9Hz, 1H)、7.92(d, J=7.7Hz, 1H)、8.02(d, J=1.6Hz, 1H)、8.25(d, J=1.9Hz, 1H)、10.51 ppm(s, 1H)。

【0022】

【化24】

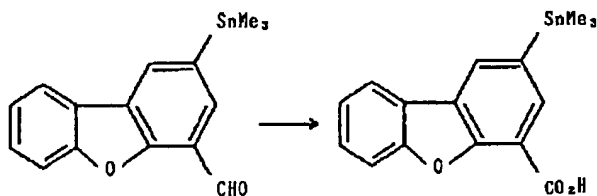
工程B：1-ホルミル-3-(トリメチルスタンニル)ジベンゾフラン

トルエン (91ml) 中工程Aで得たジベンゾフラン2 (5g、18.2ミリモル) の攪拌溶液にヘキサンメチルジスズ (3.9ml、20ミリモル)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (1.05g、5モル%) 及びトリフェニルホスフィン (0.276g、5モル%) を加えた。この溶液に窒素を5分間吹き込み反応溶液を窒素雰囲気下で15分間加熱還流した。次いでこの反応混合液をエーテルに注ぎ入れ、この有機溶液を水 (3回) 次に食塩水 (2回) で洗浄した。この溶液を硫*

※酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、CH₂Cl₂中5% EtOAc) で精製し、結晶化してスタナン3、4.3g (収率66%) を白色固形物質として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.40(s, 9H)、7.40(t, J=6.3Hz, 1H)、7.52(t, J=6.3Hz, 1H)、7.68(d, J=6.1Hz, 1H)、8.00(m, 2H)、8.19(s, 1H)、10.62 ppm(s, 1H)。

【0023】

【化25】

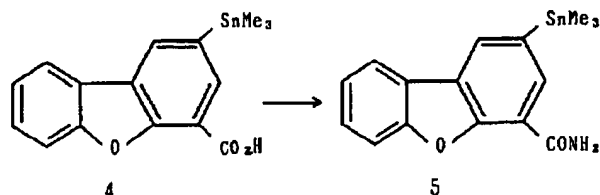
工程C：1-カルボキシ-3-(トリメチルスタンニル)ジベンゾフラン

無水ピリジン (35ml) 中過マンガン酸テトラ-*n*-ブチルアンモニウム (5.1g、14.0ミリモル) の溶液を無水ピリジン (35ml) 中工程Bで得たスタナン3 (5.0g、14.0ミリモル) の溶液に窒素雰囲気下0℃でカニューレ針により移した。この反応液を30分間攪拌し、次いで飽和水性硫酸ナトリウム (50ml) を加えて反応液を停止した。次いでこの混合液をエーテルに注ぎ

入れ、層を分離した。有機層を2N水性HCl (100mlで6回)、水 (2回) 次いで食塩水 (2回) で洗浄した。この溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで濾過し、真空下で濃縮してスタナン4、4.8g (収率92%) を白色固形物質として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.40(s, 9H)、7.39(t, J=8.4Hz, 1H)、7.52(t, J=8.4Hz, 1H)、7.71(d, J=8.4Hz, 1H)、8.00(d, J=7.8Hz, 1H)、8.27(s, 1H)、8.29 ppm(s, 1H)。

【0024】

【化26】



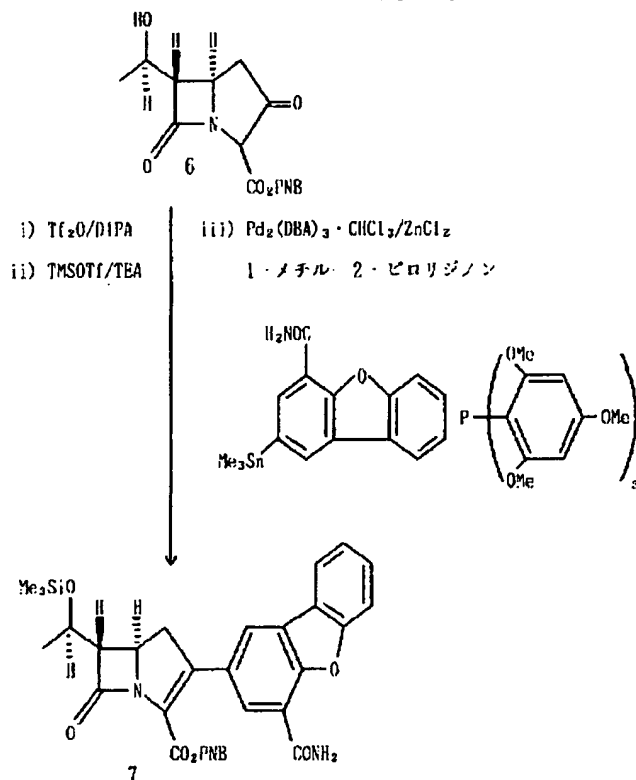
工程D: 1-カルバモイル-3-(トリメチルスタンニル)ジベンゾフラン

窒素雰囲気下無水アセトニトリル (5 ml) 及び THF (15 ml) 中工程Cで得たスタン4 (1.1 g, 2.96 ミリモル) の攪拌溶液に1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (1.13 g, 5.9 ミリモル) 及び1-ヒドロキシベンズトリアゾール水和物 (1.2 g, 8.9 ミリモル) を加えた。この溶液を30分攪拌し、次いで2.6 Mエタノール性アンモニア溶液1 mlを加えた。得られた乳白色の溶液を更に30分攪拌した後飽和水性塩化アンモニウムで反応を停止した。溶媒を真空下で除去し、残留物をエーテル (75 ml)

*1) 及び EtOAc (75 ml) に溶解した。この溶液を水 (3 回) 及び食塩水 (2 回) で洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し濾過した。この溶液を真空下で濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中35% EtOAc) で精製してスタン5、979 mg (収率88%) を白色固形物質として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.38 (s, 9H), 6.10 (幅広いs, 1H), 7.41 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.49 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.54-7.66 (m, 2H), 7.99 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.35 ppm (s, 1H)。

【0025】

【化27】



工程E: p-ニトロベンジル-(5R, 6S)-2-(1-カルバモイル-3-ジベンゾフランニル)-6-[1R-(トリメチルシリルオキシ)エチル]カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート

15 mlの乾燥受け器フラスコに二環β-ケトカルバペナムエステル6 (143 mg, 0.41 ミリモル) を充填し、磁気攪拌棒とこの系を窒素で置換した。無水テトラヒド

ロフラン (THF) 2 mlを加え溶解の際この反応容器をN₂ 下で-78℃に冷却した。次いでジイソプロピルアミン (0.063 ml, 0.45 ミリモル) を加え攪拌を10分間続けた。トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.075 ml, 0.45 ミリモル) を加え、次に15分間更に攪拌した。次いでトリエチルアミン (0.062 ml, 0.45 ミリモル)、次にトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (0.087 ml, 0.45 ミリモル) を加え

た。上の反応液を20分間攪拌しながら、工程Dで得たオルガノスタナン(168mg、0.45ミリモル)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム-クロロホルム(8.5mg、0.0082ミリモル)とトリス(2,4,6-トリメトキシフェニル)ホスフィン(17.4mg、0.033ミリモル)を1つのバイアルに計量し、このバイアルを窒素で置換した。上の反応時間が経過した時この反応混合液にN-メチルピロリジノン(2ml)を加え次に予め計量した固形物を加えた。次いでエーテル中0.87M塩化亜鉛溶液(0.52ml、0.45ミリモル)を加えた。次いで低温浴を取り除き、反応容器を微温水浴に置くと速かに室温に達した。室温に達した後、この混合液を20分間攪拌した。次いでフラスコの内容物をジエチルエーテル、酢酸エチル及び水を含む125mlの分液漏斗に注ぎ入れ反応を停止した。有機相を分離し、水と食塩水で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥した。次いでこの混合液を濾過し、溶媒を真空下で除去した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、60~65%酢酸エチル/ヘキサン)処理してカルバベネム7、164mg(67%)をわずかに帯黄色の泡状物質として得た。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.15(s, 9H)、1.30(d, J=6.2Hz, 3H)、3.28(dd, J=6.4, 2.7Hz, 1H)、3.31-3.45(m, 2H)、4.21-4.35(複雑なm, 2H)、5.21(ABq, J_{AB}=13.5Hz, Δν_{AB}=50.1Hz, 2H)、6.17(幅広い一重線, 2H)、7.35-7.41(m, 3H)、7.48-7.54(m, 1H)、7.60(d, J=8.3Hz, 1H)、7.83(d, J=7.2Hz, 1H)、7.97(d, J=8.8Hz, 2H)、8.09(d, J=2.0Hz, 1H)、8.18 ppm(d, J=1.9Hz, 1H); IR(CHCl₃) 3510、3400、1770、1720、1675、1590、1520cm⁻¹; U.V.(CH₃CN): λ 290nm(ε 11,000); λ 250nm(ε 13,300)。

【0026】次の実施例は特にことわらない限り実施例1の工程Eと同じ規模と条件下で行なった。次の実施例には各々実施例1のスタナン5を置き換えたオルガノスタナン、反応収率及び適切な物理的及び分光データを挙げる。使用されるオルガノスタナンの合成が当業界で既知でない場合は、その合成を実施例に包含するか又は実施例1、工程Bのジベンゾフラン2を当業界で既知の適当なアリールハロゲン化物に置き換えるほかは実施例1、工程Bで記載した合成を使用することができる。

【0027】

【実施例2】p-ニトロベンジル-(5R, 6S)-2-フェニル-6-[1R-(トリメチルシリルオキシ)エチル]カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート

トリメチルスタニルベンゼン 73%

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): δ 0.13(s, 9H)、1.28(d, J=6.2Hz, 3H)、3.14-3.28(複雑なm, 3H)、4.21-4.29(複雑なm, 2H)、5.26(ABq, J_{AB}=14.0Hz, Δν_{AB}=50.2Hz, 2H)、7.32(s, 5H)、7.40(d, J=8.8Hz, 2H)、8.13ppm

(d, J=8.7Hz, 2H); IR(CHCl₃) 1770、1720、1601、1520cm⁻¹; U.V.(CH₃CN): λ 267nm(ε 9,800)。

【0028】

【実施例3】p-ニトロベンジル-(5R, 6S)-2-(4-メトキシフェニル)-6-[1R-(トリメチルシリルオキシ)エチル]カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート

4-トリメチルスタニルアニソール 64%

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): δ 0.13(s, 9H)、1.28(d, J=6.2Hz, 3H)、3.13-3.24(複雑なm, 3H)、3.78(s, 3H)、4.18-4.25(複雑なm, 2H)、5.27(ABq, J_{AB}=14.0Hz, Δν_{AB}=56.7Hz, 2H)、6.83(d, J=8.9Hz, 2H)、7.35(d, J=9.0Hz, 2H)、7.50(d, J=8.7Hz, 2H)、8.14 ppm(d, J=8.8Hz, 2H); IR(CHCl₃) 1770、1718、1600、1520、1510cm⁻¹; U.V.(CH₃CN): λ 318nm(ε 11,600)、λ 267nm(ε 13,700); m.p.=121°C。

【0029】

【実施例4】p-ニトロベンジル-(5R, 6S)-2-(2-メトキシフェニル)-6-[2R-(トリメチルシリルオキシ)エチル]カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート

2-トリメチルスタニルアニソール 82%

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): δ 0.13(s, 9H)、1.29(d, J=6.2Hz, 3H)、3.10(dd, J=18.4, 10.0Hz, 1H)、3.22-3.34(複雑なm, 2H)、3.73(s, 3H)、4.21-4.29(複雑なm, 2H)、5.20(ABq, J_{AB}=14.0Hz, Δν_{AB}=43.0Hz, 2H)、6.84-6.93(m, 2H)、7.12(dd, J=7.6, 1.7Hz, 1H)、7.24-7.34(m, 3H)、8.07 ppm(d, J=8.8Hz, 2H); IR(CHCl₃) 1770、1720、1603、1520cm⁻¹; U.V.(CH₃CN): λ 270nm(ε 12,500)。

【0030】

【実施例5】p-ニトロベンジル-(5R, 6S)-2-(4-アセチルフェニル)-6-[1R-(トリメチルシリルオキシ)エチル]カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート

4-(トリメチルスタニル)アセトフェノン、77%

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): δ 0.13(s, 9H)、1.28(d, J=6.2Hz, 3H)、2.58(s, 3H)、3.19(dd, J=17.4, 9.6Hz, 1H)、3.25-3.38(複雑なm, 2H)、4.19-4.34(複雑なm, 2H)、5.27(ABq, J_{AB}=13.8Hz, Δν_{AB}=50.2Hz, 2H)、7.42(d, J=8.4Hz, 2H)、7.51(d, J=8.6Hz, 2H)、7.90(d, J=8.4Hz, 2H)、8.15 ppm(d, J=8.7Hz, 2H); IR(CHCl₃) 1775、1724、1680、1600、1520cm⁻¹; U.V.(CH₃CN): λ 253nm(320肩)、(ε 13,500)。

【0031】

【実施例6】p-ニトロベンジル-(5R, 6S)-2-(4-ホルミルフェニル)-6-[1R-(トリメチル

ルシリル-オキシ) エチル] カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート

1- (トリメチルスタンニル) ベンズアルデヒド、73%

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.13(s, 9H), 1.28(d, J=6.2Hz, 3H), 3.18(dd, J=18.2, 10.1Hz, 1H), 3.27(d, J=6.0, 2.9Hz, 1H), 3.34(dd, J=18.3, 8.9Hz, 1H), 4.20-4.34(複雑なm, 2H), 5.28(ABq, J_{AB}=13.8Hz, Δν_{AB}=49.7Hz, 2H), 7.50(見掛けの t, J=8.4Hz, 4H), 7.83(d, J=8.3Hz, 2H), 8.15 ppm (d, J=8.7Hz, 2H), 9.99(s, 1H); IR (CHCl₃) 1775, 1720, 1700, 1600, 1520cm⁻¹; U.V. (CH₃CN): λ 325nm (ε 13,500); λ 254nm (ε 20,300)。

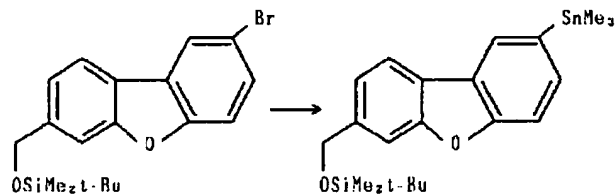
【0032】

【実施例7】 p-ニトロベンジル- (5R, 6S) -2- (4-シアノフェニル) -6- [1R- (トリメチルシリルオキシ) エチル] カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート

4- (トリメチルスタンニル) ベンゾニトリル、70%
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.13(s, 9H), 1.28(d, J=6.2Hz, 3H), 3.18(dd, J=18.2, 10.1Hz, 1H), 3.25-3.37(複雑なm, 2H), 4.19-4.32(複雑なm, 2H), 5.28(ABq, J_{AB}=13.8Hz, Δν_{AB}=50.9Hz, 2H), 7.45(d, J=8.5Hz, 2H), 7.54(d, J=8.8Hz, 2H), 7.62(d, J=8.6Hz, 2H), 8.18 ppm (d, J=8.7Hz, 2H); IR (CHCl₃) 2212, 1778, 1723, 1601, 1520cm⁻¹; U.V. (CH₃CN): λ 315nm (ε 9,000); λ 265nm (ε 11,800), λ 235nm (ε 12,800)。

【0033】

【実施例8】 p-ニトロベンジル- (5R, 6S) -2- (3-ピフェニル) -6- [1R- (トリメチルシリルオキシ) エチル] カルバベン-2-エム-3-カルボ*



8

9

工程A: 3- (トリメチルスタンニル) -7- (t-ブチルジメチルシリルオキシメチル) ジベンゾフラン

窒素雰囲気下-78℃に於て無水THF (25ml) 中ジベンゾフラン8 (995mg, 2.5ミリモル) の溶液にペンタン中1.5M t-ブチルリチウム溶液 (3.0ml, 5.25ミリモル) を加えた。得られた黄色溶液を100分間攪拌し、次に塩化トリメチルスズ (548mg, 2.75ミリモル) を固形物として加えた。この混合液を室温に温

*キシレート

3-トリメチルスタンニルビフェニル、38%

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.14(s, 9H), 1.29(d, J=6.2Hz, 3H), 3.19-3.40(複雑なm, 3H), 4.20-4.31(複雑なm, 2H), 5.21(ABq, J_{AB}=14.0Hz, Δν_{AB}=49.8Hz, 2H), 7.28-7.58(複雑なm, 11H), 8.05 ppm (d, J=8.7Hz, 2H); IR (CHCl₃) 1770, 1720, 1600, 1520cm⁻¹; U.V. (CH₃CN): λ 257nm (ε 13,000)。

【0034】

【実施例9】 p-ニトロベンジル- (5R, 6S) -2- (フルオレン-9-オン-2-イル) -6- [1R- (トリメチルシリルオキシ) エチル] カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート

2- (トリメチルスタンニル) フルオレン-9-オン、73%

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.13(s, 9H), 1.28(d, J=6.2Hz, 3H), 3.15-3.38(複雑なm, 3H), 4.21-4.31(複雑なm, 2H), 5.26(ABq, J_{AB}=13.6Hz, Δν_{AB}=53.7Hz, 2H), 7.26-7.34(m, 11H), 7.41-7.63(複雑なm, 8H), 8.09 ppm (d, J=8.7Hz, 2H); IR (CHCl₃) 1770(s), 1720(s), 1610(m), 1600(m), 1520(m)cm⁻¹; U.V. (CH₃CN): λ 257; ε=22,600。

【0035】

【実施例10】

p-ニトロベンジル- (5R, 6S) -2- (7-ヒドロキシメチル-3-ジベンゾフランニル) -6- [1R- (トリメチルシリルオキシ) エチル] カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート

方法1

【化28】

め、次に3時間攪拌した。次いでこの反応混合液をエーテルに注ぎ入れ、有機溶液を水 (3回) 次に食塩水で洗浄した。次いで有機溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中10%塩化メチレン) 処理してスタナン9、815mg (収率68%) を結晶性固形物質として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.22(s, 6H), 0.35(s, 9H), 0.95(s, 9H), 4.88(s, 2H), 7.24-7.28(m, 1H), 7.52-7.59(m, 2H), 7.8

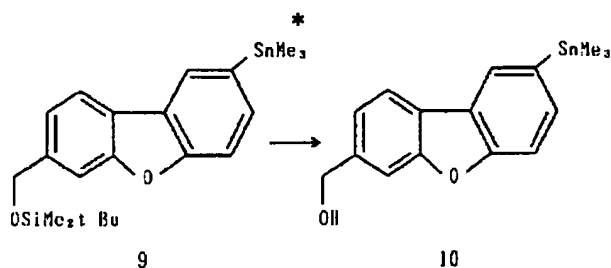
31

9(d, J=7.2Hz, 1H)、8.02 ppm (s, 1H)。

【0036】

*【化29】

32



9

10

工程B：3-(トリメチルスタニル)-7-(ヒドロキシメチル)-ジベンゾフラン

10 ニル)-6-[1R-(トリメチルシリルオキシ)エチル]カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート

窒素雰囲気下0℃に於て無水THF(7ml)中工程Aのジベンゾフラン9(339mg、0.71ミリモル)の溶液にTHF中フッ化テトラブチルアンモニウムの1M溶液(0.92ml、0.92ミリモル)を滴下した。この反応溶液を30分間攪拌し、次に飽和塩化アンモニウムを加えた。次いでこの混合液をEtOAcで抽出し、有機溶液を食塩水で洗浄した。次いで有機溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで濾過し真空中で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中25% EtOAc)処理して10、182mg(収率70%)を白色固形物質として得た。¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): δ 0.35(s, 9H)、1.75(見掛けのt, J=5.0Hz, 1H)、4.85(d, J=5.9Hz, 2H)、7.34(d, J=7.8Hz, 1H)、7.52-7.60(m, 3H)、7.84(d, J=7.8Hz, 1H)、8.05 ppm(s, 1H)。

【0037】工程C：p-ニトロベンジル-(5R, 6S)-2-(7-ヒドロキシメチル-3-ジベンゾフラ

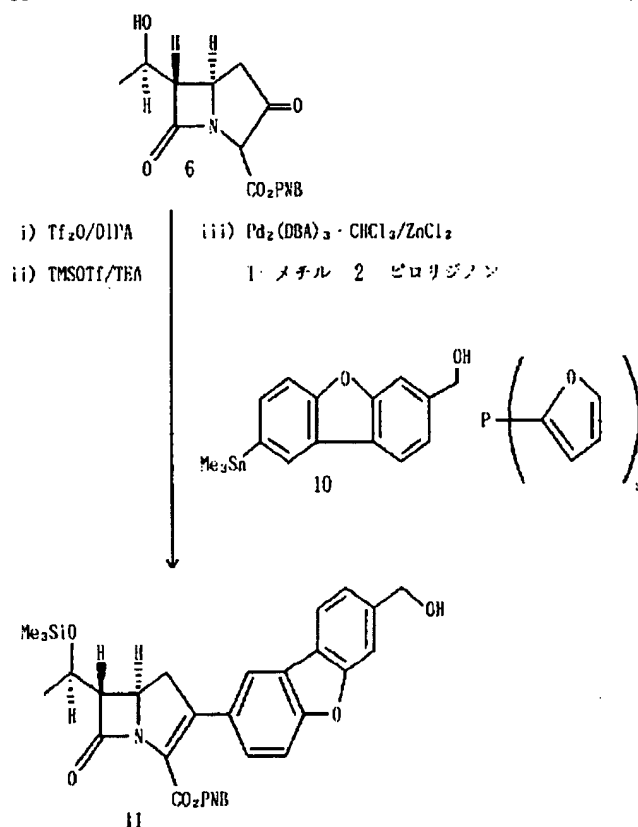
実施例1のスタナン5をスタナン10に書き換えたほかは実施例1の工程Eで記載した方法を用いて標記化合物を収率70%で得た。¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): δ 0.15(s, 9H)、1.30(d, J=6.3Hz, 3H)、1.97(dd, J₁=J₂=3.0Hz, 1H)、3.27(dd, J=6.4, 2.9Hz, 1H)、3.31(複雑なm, 2H)、4.26(複雑なm, 2H)、4.83(d, J=5.6Hz, 2H)、5.21(ABq, J_{AB}=13.6Hz, Δν_{AB}=54.3Hz, 2H)、7.28(d, J=8.5Hz, 3H)、7.40(dd, J=8.6, 1.8Hz, 1H)、7.49(d, J=8.4Hz, 1H)、7.56(s, 1H)、7.69(d, J=8.0Hz, 1H)、7.82(d, J=1.6Hz, 1H)、7.91 ppm(d, J=8.7Hz, 2H); IR(CHCl₃): 3600、1770、1720、1600、1520 cm⁻¹; U.V.(CH₃CN): λ 290nm(ε 10,500)、λ 253 nm(ε 11,300)。

【0038】方法2

【化30】

33

34



工程A: p-ニトロベンジル- (5R, 6S) - 2-(7-ヒドロキシメチル-3-ジベンゾフラン)-6-[1R-(トリメチルシリルオキシ)エチル]カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート

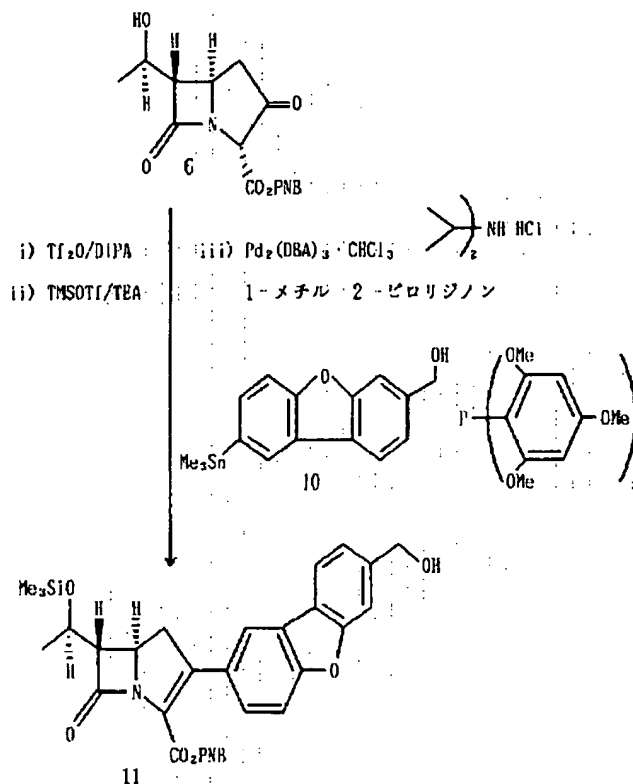
15mlの乾燥受け器フラスコに二環β-ケトカルバベネムエステル6 (143mg, 0.41ミリモル) を充填し、磁気攪拌棒とこの系を窒素で置換した。無水テトラヒドロフラン (THF) 2mlを加え、溶解の際、反応容器を窒素雰囲気下で-78℃に冷却した。次いでジイソプロピルアミン (0.063ml, 0.45ミリモル) を加え攪拌を10分間続けた。トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.075ml, 0.45ミリモル) を加え次に15分間更に攪拌した。次いでトリエチルアミン (0.062ml, 0.45ミリモル) を加え次にトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (0.087ml, 0.45ミリモル) を加えた。上記反応液を20分間攪拌する一方、方法1、工程Bで得たオルガノスタナン10 (178mg, 0.49ミリモル)、トリス(ジベンジリデンアセトン)-ジパラジウム-クロロホルム (8.5mg, 0.0082ミ

リモル) とトリス(2-フリル)ホスフィン (3.8mg, 0.016ミリモル) を1つのバイアルに計量し、このバイアルを窒素で置換した。上の反応時間が経過したとき、1-メチル-2-ピロリジノン (2ml) を上の反応混合液に加え、次に予め計量した固形物を加えた。次いでエーテル中0.87M塩化亜鉛溶液 (1.0ml, 0.87ミリモル) を加えた。次いで低温浴を取り除き、反応容器を40℃の油浴中に20分間置いた。次いでフラスコの内容物をジエチルエーテル、酢酸エチル及び水を含む125mlの分液漏斗に注ぎ入れて反応を停止した。有機相を分離し水と食塩水で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥した。次いでこの混合液を濾過し、溶媒を真空下で除去した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中40%酢酸エチル) 処理して標記カルバベネム11、111mg (収率、47%) を得た。

[0039]

方法3

[化31]



実施例1でのスタナン5をスタナン10に置き換え、1.1当量の塩化亜鉛を1.1当量の塩化ジイソプロピルアンモニウムに置き換えたほかは実施例1の工程Eで記載した方法を用いて標記化合物を収率48%で得た。

【0040】

【実施例11】p-ニトロベンジル- (5R, 6S) - 2- (4'-ヒドロキシメチル-3-ピフェニル) - 6- [1R- (トリメチルシリルオキシ) エチル] カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート

実施例10、方法1のプロモジベンゾフラン8を3-ブromo-4'- (t-ブチルジメチルシリルオキシメチル) ピフェニルに置き換えたほかは実施例10、方法1で記載した方法を用いて標記化合物を収率67%で得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.14(s, 9H), 1.29(d, J=6.1Hz, 3H), 1.84(dd, J₁=J₂=3.0Hz, 1H), 3.17-3.39(複雑なm, 3H), 4.22-4.31(複雑なm, 2H), 4.72(d, J=5.0Hz, 2H), 5.23(ABq, J_{AB}=13.8Hz, Δν_{AB}=5.1.7Hz, 2H), 7.26-7.55(複雑なm, 10H), 8.01 ppm (d, J=8.8Hz, 2H); IR (CHCl₃): 3600, 1770, 1720, 1600, 1520cm⁻¹; U.V. (CH₃CN): λ 259 nm (ε 11,500)。

【0041】

【実施例12】p-ニトロベンジル- (5R, 6S) - 2- (4'-ヒドロキシメチルフェニル) - 6- [1R- (トリメチルシリルオキシ) エチル] カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート

工程A: 1- (トリメチルスタンニル) - 4- (ヒドロキシメチル) ベンゼン

実施例10、方法1のプロモジベンゾフラン8を1-ブromo-4- (t-ブチルジメチルシリルオキシメチル) ベンゼンに置き換えたほかは実施例10、方法1の工程AとBで記載した方法を用いてスタンニルベンゼンを得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.27(s, 9H), 1.60(見掛けのt, J=6.0Hz, 1H), 4.66(d, J=6.1Hz, 2H), 7.33(d, J=7.6Hz, 1H), 7.48 ppm(d, J=7.9Hz, 2H)。

工程B: p-ニトロベンジル- (5R, 6S) - 2- (4'-ヒドロキシメチルフェニル) - 6- [1R- (トリメチルシリルオキシ) エチル] カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート

実施例1のスタナン5を工程Aで得たフェニルスタナンに置き換えたほかは実施例1の工程Eで記載した方法を用いて標記化合物を収率70%で得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.12(s, 9H), 1.27(d, J=6.2Hz, 3H), 3.12-3.32(複雑なm, 3H), 4.18-4.29(複雑なm, 2H), 4.65(s, 2H), 5.28(ABq, J_{AB}=14.1Hz, Δν_{AB}=51.5Hz, 2H), 7.30(d, J=1.5Hz, 4H), 7.44(d, J=8.7Hz, 2H), 8.12 ppm (d, J=8.8Hz, 2H); IR (CHCl₃): 3600, 3540-3300, 1770, 1720, 1600, 1520cm⁻¹; U.V. (CH₃CN): λ 270 nm (ε 14,000)。

【0042】

【実施例13】p-ニトロベンジル- (5R, 6S) - 2- (3-ジベンゾチエニル) - 6- [1R- (トリメ

チルシリルオキシ) エチル] カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート

工程A: 3-(トリメチルスタンニル)-ジベンゾチオフェン

実施例10、方法1のプロモジベンゾフラン8を3-ブ
ロモジベンゾチオフェンに置き換えたほかは実施例1
0、方法1の工程Aで記載した方法を用いて標記ジベン
ゾチエニルスタナンを収率82%で得た。¹H-NMR (300
MHz, CDCl₃): δ 0.37(s, 9H), 7.41-7.48(複雑なm, 2
H), 7.54(d, J=8.6Hz, 1H), 7.82-7.86(複雑なm, 2H),
8.18-8.22(m, 1H), 8.27 ppm(s, 1H)

工程B: p-ニトロベンジル- (5 R, 6 S) -2-
(3-ジベンゾチエニル)-6-[1 R-(トリメチル
シリルオキシ) エチル] カルバベン-2-エム-3-カ
ルボキシレート

実施例1のスタナン5を工程Aで得たジベンゾチエニル
スタナンに置き換えたほかは実施例1の工程Eで記載し
た方法を用いて標記化合物を収率70%で得た。¹H-NMR
(300 MHz, CDCl₃): δ 0.15(s, 9H), 1.31(d, J=6.2
Hz, 3H), 3.26-3.45(複雑なm, 3H), 4.22-4.35(複雑な
m, 2H), 5.22(ABq, J_{AB}=13.3Hz, Δν_{AB}=51.6Hz, 2
H), 7.28(d, J=8.7Hz, 2H), 7.37-7.47(複雑なm, 3H),
7.58-7.80(m, 2H), 7.83-7.97(複雑なm, 3H), 8.06 ppm
(d, J=1.6Hz, 1H); IR (CHCl₃) 1770, 1720, 1600, 152
0cm⁻¹; U.V. (CH₃CN): λ 240 nm (ε 14,800).

[0043]

[実施例14]

p-ニトロベンジル- (5 R, 6 S) -2-(9-オキ
ソ-3-ジベンゾチエニル)-6-[1 R-(トリメ
チルシリルオキシ) エチル] カルバベン-2-エム-3-
カルボキシレート

工程A: 3-(トリメチルスタンニル)-9-オキシジ
ベンゾチオフェン

窒素雰囲気下-78℃に於て塩化メチレン(7.3ml)中
実施例13の工程Aで得たジベンゾチエニルスタナン
(255mg, 0.73ミリモル)の攪拌溶液にm-クロロ
過安息香酸(151mg, 0.88ミリモル)を加えた。こ
の反応混合液を0℃に温め、この温度で3時間攪拌し
た。次いで反応を5%水性亜硫酸ナトリウムで停止し
た。次いでこの混合液をエーテルで抽出し、有機溶液を
水次に飽和水性重炭酸ナトリウムで洗浄した。有機溶液
を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮し
た。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲ
ル、ヘキサン中30% EtOAc)処理して9-オキシジベ
ンゾチエニルスタナン186mg(収率70%)を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.36(s, 9H), 7.44-7.4
8(m, 1H), 7.54-7.61(複雑なm, 2H), 7.83(d, J=7.7Hz,
1H), 7.88-7.97 ppm(複雑なm, 3H)。工程B: p-ニト

ロベンジル- (5 R, 6 S) -2-(9-オキシ-3-
ジベンゾチエニル)-6-[1 R-(トリメチルシリル
オキシ) エチル] カルバベン-2-エム-3-カルボキ
シレート

実施例1のスタナン5を工程Aで得た9-オキシジベン
ゾチエニルスタナンに置き換えたほかは実施例1の工程
Eで記載した方法を用いて標記化合物を収率75%で得
た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ジアステレオマ
ー) 0.14(s, 9H), 1.28(d, J=6.2Hz, 3H), 3.18-3.4
1(複雑なm, 3H), 4.23-4.36(複雑なm, 2H), 5.23-5.38
(m, 2H), 7.38-7.65(複雑なm, 5H), 7.72(s, 1H), 7.9
2-7.98(m, 2H), 8.06 ppm(dd, J=8.8, 2.2Hz, 2H); IR
(CHCl₃) 1778, 1720, 1600, 1520cm⁻¹; U.V. (CH₃C
N): λ 250 nm (290 + 325 肩), (ε 27,400).

[0045]

[実施例15]

p-ニトロベンジル- (5 R, 6 S) -2-(2-フリ
ル)-6-[1 R-(トリメチルシリルオキシ) エチ
ル] カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート

2-(トリメチルスタンニル) フラン, 69%

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.13(s, 9H), 1.28(d,
J=6.2Hz, 3H), 3.17(dd, J=6.2, 2.8Hz, 1H), 3.24(d
d, J=18.6, 9.1Hz, 1H), 3.53(dd, J=8.5, 10.0Hz, 1
H), 4.15-4.27(複雑なm, 2H), 5.38(ABq, J_{AB}=14.2H
z, Δν_{AB}=70.9Hz, 2H), 6.51(dd, J=3.5, 1.7Hz, 1
H), 7.45(d, J=1.7Hz, 1H), 7.64-7.69(m, 3H), 8.19 p
pm(d, J=8.7Hz, 2H); IR (CHCl₃) 1770, 1720, 1603,
1520cm⁻¹; U.V. (CH₃CN): λ 335 nm (ε 16,80
0), λ 265 nm (ε 12,900)。

[0046]

[実施例16]

p-ニトロベンジル- (5 R, 6 S) -2-(2-チエ
ニル)-6-[1 R-(トリメチルシリルオキシ) エチ
ル] カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート

2-(トリメチルスタンニル) チオフェン, 41%

4モル%のPd₂(DBA)₃・CHCl₃及び16モル%のトリ
(2, 4, 6-トリメトキシフェニル) ホスフィンを使
用した。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.13(s, 9H),
1.28(d, J=6.2Hz, 3H), 3.19(dd, J=6.2, 2.7Hz, 1
H), 3.35(dd, J=17.6, 9.0Hz, 1H), 3.46(dd, J=17.6,
9.9Hz, 1H), 4.16-4.28(複雑なm, 2H), 5.39(ABq, J
{AB}=13.9Hz, Δν{AB}=67.0Hz, 2H), 7.06(dd, J=5.4, 3.9
Hz, 1H), 7.47(dd, J=4.9, 1.1Hz, 1H), 7.58(d, J=2.8
Hz, 1H), 7.67(d, J=9.2Hz, 2H), 8.19 ppm(d, J=8.8H
z, 2H); IR (CHCl₃) 1770, 1710, 1601, 1520cm⁻¹;
U.V. (CH₃CN): λ 340 nm (ε 12,300), λ 265

nm (ϵ 13,100)。

【0047】

【実施例17】

p-ニトロベンジル-(5R, 6S)-2-(2-プロ
ベニル)-6-[1R-(トリメチルシリルオキシ)エ
チル]カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート

2-(トリメチルスタニル)プロペン

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.11(s, 9H), 1.25(d, 10
J=6.1Hz, 3H), 1.90(s, 3H), 2.91-3.12(m, 2H), 3.1
5(dd, J=6.2, 2.8Hz, 1H), 4.10-4.22(複雑なm, 2H), 5.
03(s, 1H), 5.12(d, J=1.5Hz, 1H), 5.32(ABq, J_{AB}=1
4.0Hz, $\Delta\nu_{AB}$ =46.3Hz, 2H), 7.61(d, J=8.7Hz, 2H),
8.20 ppm (d, J=8.7Hz, 2H);

【0048】

【実施例18】

p-ニトロベンジル-(5R, 6S)-2-(2-フェ
ニルアセチレニル)-6-[1R-(t-ブチルジメチ
ルシリルオキシ)エチル]カルバペン-2-エム-3-
カルボキシレート

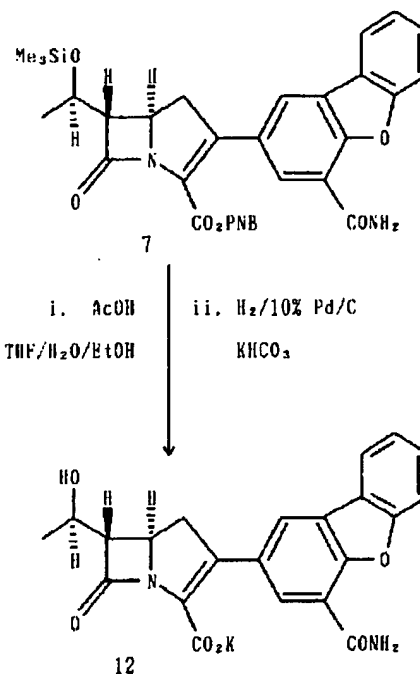
(2-フェニルアセチレニル)トリメチル
スタナン(実施例1で使用したトリメチルシリルトリ
フルオロメタンスルホネートをt-ブチルジメチルシリ
ルトリフルオロメタンスルホネートに置き換えたことに注
意)¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.80(s, 6H), 0.85
(s, 9H), 1.26(d, J=6.2Hz, 3H), 3.00-3.19(m, 2H),
3.23(dd, J=5.4, 3.6Hz, 1H), 4.18-4.32(複雑なm, 2
H), 5.37(ABq, J_{AB}=13.8Hz, $\Delta\nu_{AB}$ =48.0Hz, 2H), 7.
25-7.43(複雑なm, 5H), 7.62(d, J=8.4Hz, 2H), 8.12 p
pm (d, J=8.4Hz, 2H);

【0049】

【実施例19】

カリウム(5R, 6S)-2-(1-カルバモイル-3
-ジベンゾフラニル)-6-[1R-ヒドロキシーエチ
ル]カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート

【化32】



THF/水/EtOH (1.3 : 1 : 1.3) 25 ml中実施例1
で得たカルバペネム7 (170mg, 0.277ミリモル)
の攪拌溶液に氷酢酸 (0.004ml, 0.07ミリモル) を
加えた。この溶液を35℃で70分間加熱し、次に重炭
酸カリウム (55mg, 0.55ミリモル) を加え、次に1
0%パラジウム/C (17mg, 10重量%) を加えた。
反応容器を水素を充填した気球下に置きこの雰囲気中
で室温に於て1時間攪拌した。次いで反応混合液をセリ
トパッドで濾過し、このパッドをHPLCグレード水で
すすいだ。有機層を真空下で除去し、残った水溶液を凍
結し0℃で凍結乾燥した。残留物を逆相薄層クロマト
グラフィー (4 : 1の水 : アセトニトリル) により精製し
てカルバペネム12、99mg (収率80.7%) を白色固
形物質として得た。この生成物は米国特許出願番号第17
8071A号の実施例として報告されている同じ化合物に全
ての点で一致した。

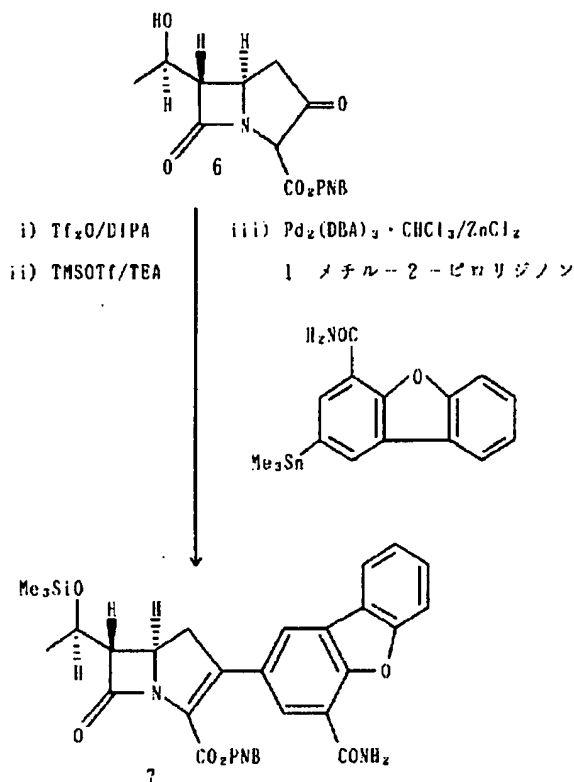
【0050】

【実施例20】

【化33】

41

42



p-ニトロベンジル- (5R, 6S) -2-(1-カルバモイル-3-ジベンゾフランニル)-6-(1R-(トリメチルシリルオキシ)エチル)カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート

5 ml の乾燥受け器フラスコに二環β-ケートカルバベネムエステル6 (79.6 mg, 0.228ミリモル) を充填し、磁気攪拌棒とこの系を窒素で置換した。無水テトラヒドロフラン (THF) 1 ml を加え、溶解の際反応容器をN₂ 下で-78℃に冷却した。次いでジイソプロピルアミン (0.035 ml, 0.25ミリモル) を加え攪拌を10分間続け、この時黄色が生じた。トルフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.042 ml, 0.25ミリモル) を加え次に15分間更に攪拌した。次いでトリエチルアミン (0.035 ml, 0.25ミリモル) を加え次にトリメチルシリルトルフルオロメタンスルホネート (0.048 ml, 0.25ミリモル) を加えた。上の反応を20分間攪拌する一方、実施例1、工程Dで得たオルガノスタナン5 (93.8 mg, 0.25ミリモル) とトリス (ジベンジリデンアセトン)-ジパラジウム-クロロホルム (4.7 mg, 0.0045ミリモル, 2モル%) の両方の固形物を1つのバイアルに計量し、このバイアルを窒素で置換した。上の反応時間が経過した時、乾燥N-メチルピロリジノン (1 ml) を上の反応混合液に加えて次に予め計量した固形物を加えた (1度に加えた)。次いでエーテル中1.5 M塩化亜鉛溶液 (0.167 ml, 0.25ミリモル) を加えた。次いで低温浴を取り除き反応容器を微温水浴に置くと速か

30

40

50

に室温に達した。室温に達した後この混合液を20分間攪拌しこの時赤ブドウ酒色が生じた。次いでフラスコの内容物をジエチルエーテルと水を含む125 ml の分液漏斗に注ぎ入れて反応を停止した。有機相を分離し水 (3回) と食塩水で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥した。次いで混合液を濾過し、溶媒を真空下で除去した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、60~65% 酢酸エチル/ヘキサン) 処理してカルバベネム7、108 mg (77%) をわずかに帯黄色の泡状物質を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.15(s, 9H), 1.30(d, J=6.2Hz, 3H), 3.28(dd, J=6.4, 2.7Hz, 1H), 3.31-3.45(m, 2H), 4.21-4.35(複雑なm, 2H), 5.21(ABq, J_{AB}=13.5Hz, Δν_{AB}=50.1Hz, 2H), 6.17(幅広い一重線, 2H), 7.35-7.41(m, 3H), 7.48-7.54(m, 1H), 7.60(d, J=8.3Hz, 1H), 7.83(d, J=7.2Hz, 1H), 7.97(d, J=8.8Hz, 2H), 8.09(d, J=2.0Hz, 1H), 8.18 ppm (d, J=1.9Hz, 1H); IR (CHCl₃): 3510、3400、1770、1720、1675、1590、1520cm⁻¹; U.V. (CH₂ClN): λ 290 nm (ε11,000), λ 250 nm (ε13,300)。

【0051】次の実施例は特にことわらない限り、実施例20と同じ規模と条件下で行なった。次の実施例には実施例20のスタナン5を置き換えたオルガノスタナン、反応収率及び適切な物理的及び分光データを挙げる。使用したオルガノスタナンの合成が当業界で既知でない場合にはその合成を実施例に包含するか又は実施例10のジベンゾフラン8を当業界で既知の適当なアリー

ルハロゲン化物に置き換えたほかは実施例10、方法1、工程A及びBで記載した合成を使用することができる。

【0052】

【実施例21】5-4-ニトロベンジル- (5R, 6S) -2-(9-オキソ-3-ジベンゾチエニル)-6-(1R-(トリメチルシリルオキシ)エチル)カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート

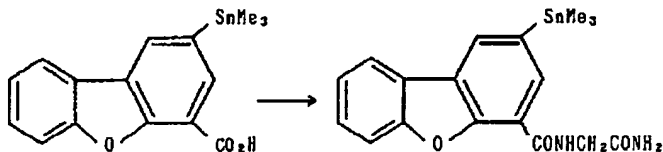
3-(トリメチルスタンニル)-9-オキソベンゾチオフェン(実施例14、工程Aで得た)51%、スペクトルデータは実施例14、工程Bと一致した。

【0053】

【実施例22】

p-ニトロベンジル- (5R, 6S) -2-(9-ヒドロキシメチル-3-フェナントレン)-6-(1R-(トリメチルシリルオキシ)エチル)カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート

3-(トリメチルスタンニル)-9-ヒドロキシメチルフェナントレン71%¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.16(s, 9H), 1.31(d, J=6.1Hz, 3H), 2.13(幅広いs, 1H), 3.29(dd, J=6.6, 2.0Hz, 1H), 3.33-3.48(m, 2H), 4.21-4.38(複雑なm, 2H), 5.15(ABq, J_{AB}=13.6Hz, *



4

13

工程A: 1-(N-カルバモイル)メチル)カルバモイル-3-(トリメチルスタンニル)ジベンゾフラン

N₂ 下乾燥THF (7.5ml) 中スタンニル酸4 (500 ml, 1.3ミリモル) の攪拌溶液1:1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (307ml, 1.6ミリモル, 1.2当量) と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (270mg, 2.0ミリモル, 1.5当量) を加えた。得られた懸濁液を可溶化するために無水アセトニトリルを加え、この混合液を30分間攪拌した。次いでDMF (10ml) 中グリシンアミド塩酸塩 (298mg, 2.6ミリモル, 2.0当量)、トリエチルアミン (0.46ml, 3.3ミリモル, 2.5当量) とDBU (0.2ml, 1.3ミリモル, 1.0当量) の溶液を加え

* Δν_{AB}=53.7Hz, 2H), 5.17(s, 2H), 7.08(d, J=8.6Hz, 2H), 7.45(dd, J=8.2, 1.6Hz, 1H), 7.56-7.77(複雑なm, 6H), 8.05-8.10(m, 1H), 8.43-8.47(m, 1H), 8.52 ppm (s, 1H); IR (CHCl₃): 3600, 3520-3350, 1770, 1720, 1600, 1515cm⁻¹; U.V. (CH₃CN): λ 252 nm (ε 25,200)。

【0054】

【実施例23】

p-ニトロベンジル- (5R, 6S) -2-(7-ヒドロキシメチル-3-ジベンゾフラン)-6-(1R-(トリメチルシリルオキシ)エチル)カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート

3-(トリメチルスタンニル)-7-ヒドロキシメチルジベンゾフラン66%スペクトルは全て実施例10の生成物と一致した。

【0055】

【実施例24】

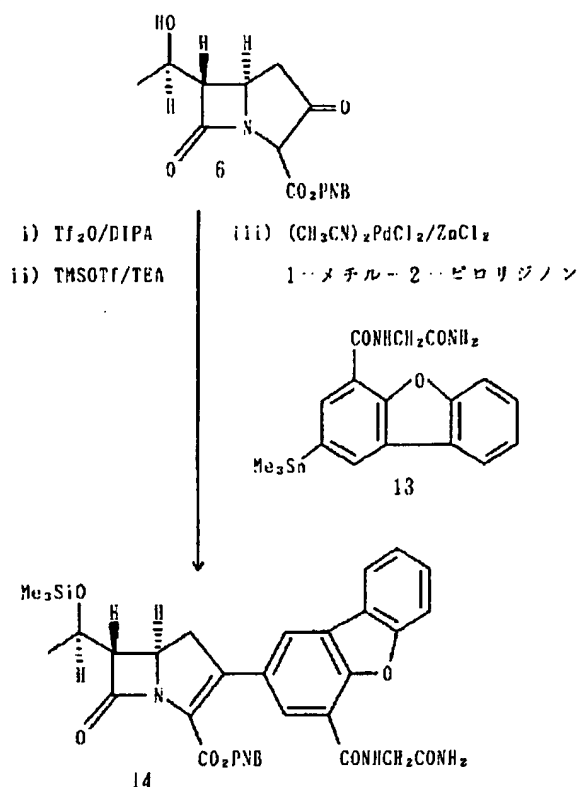
p-ニトロベンジル- (5R, 6S) -2-(1-(N-カルバモイル)メチル)カルバモイル-3-ジベンゾフラン)-6-(1R-(トリメチルシリルオキシ)エチル)カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート

【化34】

た。20分が経過した後、反応混合液をEtOAc (200ml) に注ぎ入れ、水 (25mlずつで4回) 及び食塩水 (25mlずつで2回) で洗浄し、次に乾燥 (MgSO₄)、濾過、真空下で濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して (EtOAc) 13, 550mg (96%) を白色固形物質として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.38(s, 9H), 4.31(d, J=5.6Hz, 2H), 5.47(幅広いs, 1H), 6.27(幅広いs, 1H), 7.40(t, J=7.9Hz, 1H), 7.50(t, J=7.8Hz, 1H), 7.66(d, J=8.2Hz, 1H), 8.00(d, J=7.6Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 8.27-8.32ppm (m, 2H)。IR (CHCl₃): 3480, 3430, 3000, 1690cm⁻¹。

【0056】

【化35】



工程B: p-ニトロベンジル- (5 R, 6 S) - 2 - (1 - [N-カルバモイル] メチル) カルバモイル-3-ジベンゾフラニル) - 6 - [1 R - (トリメチルシリルオキシ) エチル] カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート 14

N_2 下-78℃に於て乾燥THF (1.6 ml) 中二環β-ケトエステル6 (110 mg, 0.32ミリモル) の攪拌溶液にジイソプロピルアミン (53.3 μl, 0.38ミリモル, 1.1当量) を加え得られた黄色混合液を10分間攪拌した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (63.9 μl, 0.38ミリモル, 1.1当量) を加え、次いで反応溶液を15分間攪拌した。トリエチルアミン (53.0 μl, 0.38ミリモル, 1.1当量) とトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (73.4 μl, 0.38ミリモル, 1.1当量) を加え、この混合液を20分間攪拌した。次いで無水N-メチル-2-ピロリジノン (1.6 ml) を加え次に塩化ビス- (アセトニトリル) パラジウム (II) 触媒 (4.1 mg, 0.16ミリモル, 5モル%) と工程Aで得たアリールスタナン13 (125 mg, 0.29ミリモル, 0.91当量) を加えた。最後にエーテル中0.87 M ZnCl_2 溶液 (0.44 ml, 0.38ミリモル, 1.1当量) を加えた。低温浴を取り除き、反応容器を微温水浴に置くと速やかに室温に達した。次いで黒色混合液を30分間攪拌した。この混合液をエーテル (40 ml) と水 (10 ml) を含む分液漏斗に注ぎ入れて反応を停止した。有機層を水 (10 mlずつで3回) 及び食塩水 (10 mlずつで2回) で洗浄し、乾燥 (MgSO_4)、ノーリットで

簡単に脱色し、濾過、真空中で濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc) で精製して14、126 mg (65%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.15(s, 9H), 1.30(d, $J=6.2\text{Hz}$, 3H), 3.28(dd, $J=6.4, 2.7\text{Hz}$, 1H), 3.33-3.38(m, 2H), 4.24-4.34(m, 4H), 5.58(幅広いs, 1H), 6.22(幅広いs, 1H), 7.36-7.43(m, 3H), 7.52(t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.74(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.83(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 8.01(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 8.07(d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.17(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.27ppm (m, 1H)。

【0057】

【実施例25】

p-ニトロベンジル- (5 R, 6 S) - 2 - (7-ヒドロキシメチル-3-ジベンゾフラニル) - 6 - [1 R - (トリメチルシリルオキシ) エチル] カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート

実施例23、工程Aのスタナンの代わりに3-(トリメチルスタニル)-7-ヒドロキシメチルジベンゾフランを用いたほかは実施例23の工程Bに記載した条件に従って標記化合物を製造した。最終反応溶液を一晩攪拌した後、前述の通り処理して標記化合物を収率44%で得た。スペクトルは全て実施例10に記載した生成物と一致した。

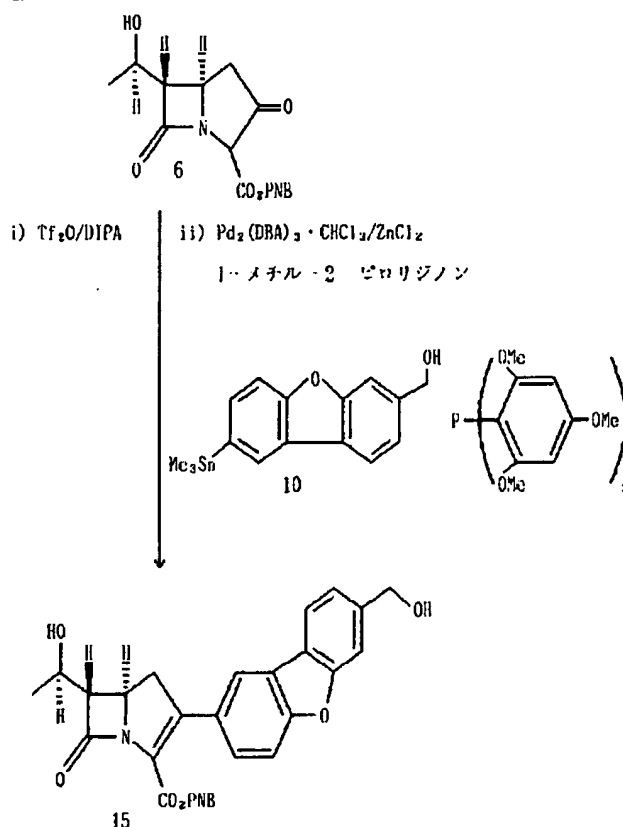
【0058】

【実施例26】

【化36】

47

48



p-ニトロベンジル- (5R, 6S) -2- (7-ヒドロキシメチル-3-ジベンゾフランイル) -6- [1R- (トリメチルシリルオキシ) エチル] カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート 15

方法1

N₂ 下-78℃に於て乾燥THF (2.0ml) 中二環β-ケトエステル6 (143mg, 0.41ミリモル) の攪拌溶液にジイソプロピルアミン (63μl, 0.45ミリモル, 1.1当量) を加え得られた黄色混合液を10分間攪拌した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (75μl, 0.45ミリモル, 1.1当量) を加え、次いで反応溶液を15分間攪拌した。次いで無水N-メチル-2-ピロリジノン (2.0ml) を加え、次にトリス (ジベンジリデンアセトン) ジバラジウム-クロロホルム (8.5ml, 2モル%), トリス (2, 4, 6-トリメトキシフェニル) ホスフィン (17.4mg, 0.033ミリモル) と実施例10、工程Bで得たアリアルスタナン10 (180mg, 0.45ミリモル, 1.1当量) を1度に固形物として加えた。最後にエーテル中1.5M ZnCl₂ 溶液 (0.30ml, 0.45ミリモル, 1.1当量) を加えた。低温浴を取り除き反応容器を微温水浴に置くと速かに室温に達し、この間濃いブドウ酒色が生じた。この混合液をエーテル (40ml) と水 (10ml) を含む分液漏斗に注ぎ入れて

反応を停止した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄)、濾過、真空中で濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (85% EtOAc/ヘキサン) で精製して15、147mg (68%) を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.39(d, J=6.3Hz, 3H), 1.82(d, J=4.7Hz, 1H), 1.95(t, J=6.0Hz, 1H), 3.25-3.45(複雑なm, 3H), 4.25-4.41(複雑なm, 2H), 4.84(d, J=5.7Hz, 2H), 5.20(AB, J_{AB}=13.6Hz, Δν_{AB}=55.9Hz, 2H), 7.21-7.31(複雑なm, 3H), 7.38(dd, J=10.3, 1.3Hz, 1H), 7.49(d, J=8.3Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.67(d, J=8.1Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 7.88 ppm (d, J=8.8Hz, 2H)。IR (CHCl₃) : 3600、3580-3400、1770、1720、1600、1520cm⁻¹ ; U.V. (CH₃CN) : λ 290 nm (ε 22,500)、λ 253 nm (ε 24,300)。

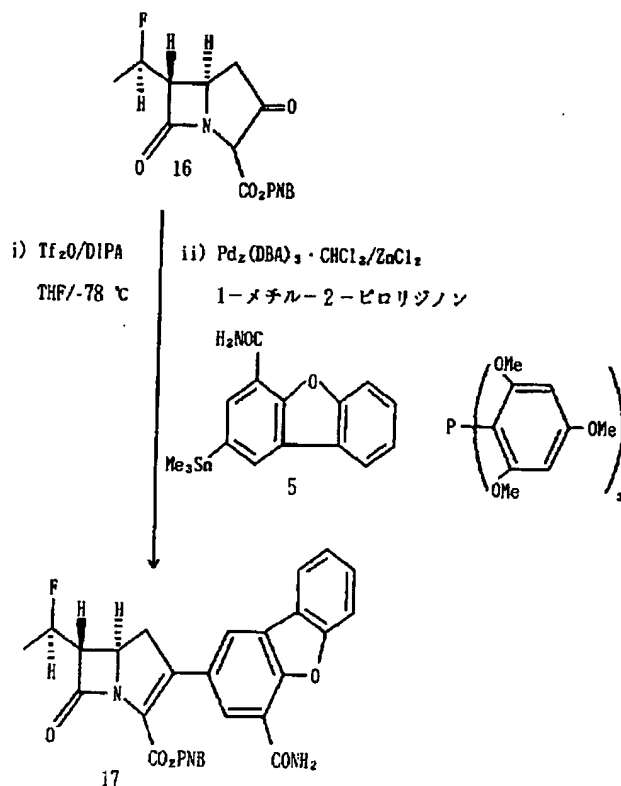
方法2

1.1当量の塩化亜鉛を1.1当量の塩化ジイソプロピルアンモニウムに置き換えたほかは実施例25、方法1で記載した条件に従って標記化合物15を収率83%で製造した。スペクトルは全て実施例25で記載した生成物と一致した。

【0059】

【実施例27】

【化37】



p-ニトロベンジル- (5R, 6R) - 2 - (1-カルバモイル-3-ジベンゾフラニル) - 6 - [1R-フルオロエチル] カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート 17

N_2 下 -78 °C に於て乾燥 THF (1.0 ml) 中二環 β -ケトエステル 16 (71 mg, 0.203 ミリモル) の攪拌溶液にジイソプロピルアミン (31 μ l, 0.233 ミリモル, 1.1 当量) を加え得られた黄色混合液を 10 分間攪拌した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (38 μ l, 0.233 ミリモル, 1.1 当量) を加え、次いで反応溶液を 25 分間攪拌した。次いで無水 N-メチル-2-ピロリジノン (1.0 ml) を加え、次いでトリス (ジベンジリデン-アセトン) ジパラジウム-クロロホルム (4.2 mg, 2 モル%)、トリス (2, 4, 6-トリメトキシフェニル) ホスフィン (8.6 mg, 8 モル%) と実施例 1、工程 D で得たアリールスタナン 5 (76 mg, 0.233 ミリモル, 1.1 当量) を 1 度に全て固形物として加えた。最後にエーテル中 1.5 M ZnCl_2 溶液 (0.135 ml, 0.233 ミリモル, 1.1 当量) を加えた。低温浴を

取り除き反応容器を微温浴に置くと速かに室温に達し、この間濃いブドウ酒色が生じた。この混合液をエーテルと水を含む分液漏斗に注ぎ入れて反応を停止した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4)、濾過真空中で濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (50 ~ 70 % EtOAc/ヘキサン) で精製して 17、89 mg (80 %) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.53 (dd, $J=24.0$, 6.3 Hz, 3H), 3.32-3.52 (複雑な m, 3H), 4.39 (dt, $J=9.5$, 2.6 Hz, 1H), 4.92-5.17 (複雑な m, 2H), 5.29 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 6.15-6.25 (幅広い s, 2H), 7.28-7.42 (複雑な m, 3H), 7.47-7.64 (複雑な m, 3H), 7.82 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.06 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.18 ppm (d, $J=1.8$ Hz, 1H)。IR (CHCl_3) : 3500, 3400, 3000, 1780, 1675, 1590, 1520 cm^{-1} ; U.V. (CH_3CN) : λ 290 nm (ϵ 1,700), λ 250 nm (ϵ 2,000)。

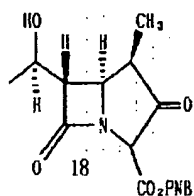
[0060]

[実施例 28]

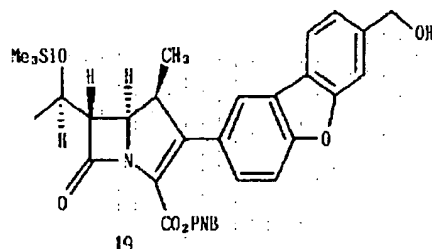
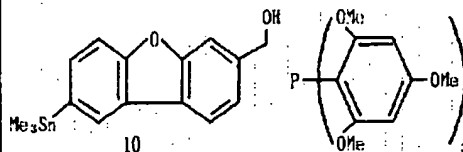
[化 38]

51

52



- i) $\text{TiCl}_4/\text{DIPA}$ iii) $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3 \cdot \text{CHCl}_3/\text{ZnCl}_2$
 ii) $\text{TMSOTf}/\text{Et}_3\text{N}$ 1 メチル-2-ピロリジノン



p-ニトロベンジル- (5R, 6R)-1S-メチル-
 2-(1-[N-カルバモイル]メチル)カルバモイル-
 3-ジベンゾフラン-6-[1R-(トリメチル
 シリルオキシ)エチル]カルバペン-2-エム-3-カル
 ボキシレート 19

N_2 下-78℃に 30
 於て乾燥THF (0.5ml) 中二環β-ケトエステル18
 (38.7mg, 0.107ミリモル) の攪拌溶液にジイソブ
 ロピルアミン (16.6μl, 0.118ミリモル, 1.1当
 量) を加え、得られた黄色混合液を10分間攪拌した。
 トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (20.0μl, 0.
 118ミリモル, 1.1当量) を加え、次いで反応溶液を
 15分間攪拌した。トリエチルアミン (16.6μl, 0.
 118ミリモル, 1.1当量) とトリメチルシリルトリフ
 ルオロメタンスルホネート (23.0μl, 0.118ミリ
 モル, 1.1当量) を加え、この混合液を20分間攪拌し 40
 した。上の反応液を20分間攪拌する一方、実施例10、
 工程Bで得たオルガノスタナン10 (43mg, 0.118
 ミリモル)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラ
 ジウム-クロロホルム (2.2mg, 0.0021ミリモル)
 とトリス (2, 4, 6-トリメトキシフェニル) ホスフ
 イン (4.6mg, 0.0086ミリモル) を1つのバイアル
 に計量し、このバイアルを空素で置換した。上の反応時
 間が経過した時、N-メチルピロリジノン (0.5ml) を
 この反応混合液に加え次に予め計量した固形物を加えた
 (固形物は1度に加えた)。次いでエーテル中1.5M塩 50

化亜鉛溶液 (0.080ml, 0.118ミリモル) を加え
 た。次いで低温浴を取り除き反応容器を微温水浴に置く
 と速かに室温に達した。室温に達した後、この混合液を
 1時間20分攪拌した。次いでフラスコの内容物をジエ
 チルエーテルと水を含む125mlの分液漏斗に注ぎ入れ
 て反応を停止した。有機相を分離し水 (3回) 及び食塩
 水で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥した。
 次いでこの混合液を濾過し溶媒を真空下で除去した。残
 留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、4
 0%酢酸エチル/ヘキサン) 処理してカルバペネム1
 9、30mg (45%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) :
 δ 0.15(s, 9H)、1.08(d, $J=15.3\text{Hz}$, 3H)、1.29
 (d, $J=16.1\text{Hz}$, 3H)、2.05 (幅広いs, 1H)、3.36(dd, J
 =6.1, 3.1Hz, 1H)、3.48-3.53(m, 1H)、4.23-4.33(複雑
 なm, 1H)、4.36(dd, $J=10.1$, 3.0Hz, 1H)、5.13 (A
 B, $J_{AB}=13.5\text{Hz}$, $\Delta\nu_{AB}=29.8\text{Hz}$, 2H)、7.20(d, $J=8.6$
 Hz, 2H)、7.28(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H)、7.35(dd, $J=8.4$, 1.
 7Hz, 1H)、7.51(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H)、7.57(s, 1H)、7.69
 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H)、7.77(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H)、7.85 ppm
 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H); IR (CHCl_3) : 3600、3020、2980、1
 770、1720、1600、1520 cm^{-1} ; U.V.: (CH_3CN) : λ
 nm (ϵ 21,400)。

【0061】

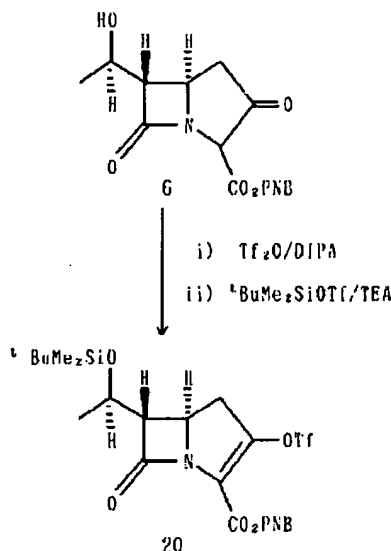
【実施例29】

p-ニトロベンジル- (5R, 6R)-2-(7-ヒド
 ロキシメチル-3-ジベンゾフラン)-6-[1R-

53

54

t-ブチルジメチルシリルオキシ エチル] カルバペン
-2-エム-3-カルボキシレート
【化39】



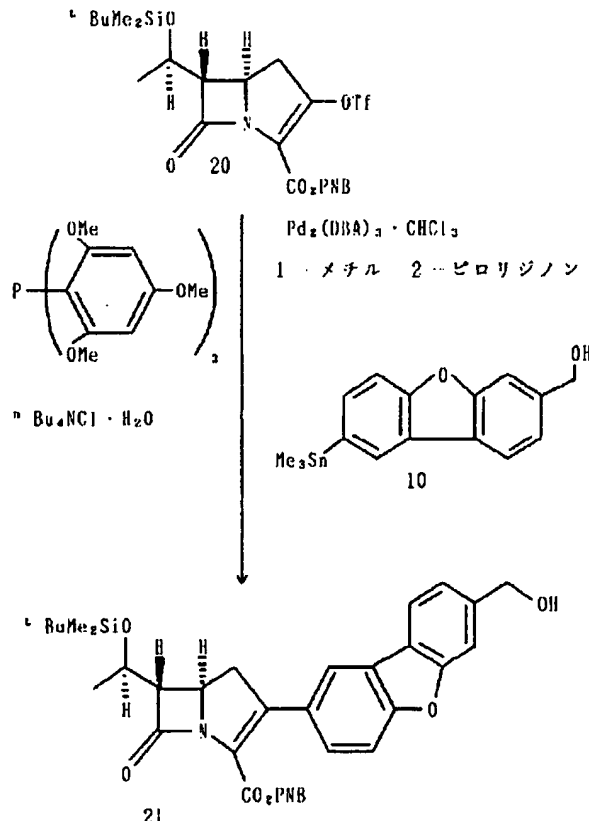
工程A: p-ニトロベンジル- (5R, 6R) -2-トリフルオロメチルスルホニルオキシ-6- [1R- (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート

窒素下-78℃に冷却した無水THF 3ml中二環β-ケ*

*トカルバベナムエステル6 (106mg, 0.304ミリモル) にジイソプロピルアミン (1.1当量, 47μl, 0.335ミリモル) を加えた。この温度で10分攪拌した後得られた黄色溶液にトリフリック無水物 (1.1当量, 56μl, 0.335ミリモル) を加えた。更に15分が経過した後トリエチルアミン (1.1当量, 47μl, 0.335ミリモル) を加え直ちにtert-ブチルジメチルシリルトリフレート (1.1当量, 77μl, 0.335ミリモル) を加えた。この反応混合液を-78℃で10分間攪拌した後約10分間室温に温めた。次いで反応混合液をEt₂O~40mlとEtOAc~10mlに注ぎ入れNaHCO₃飽和溶液 (1回)、H₂O (1回) 及び食塩水 (1回) で洗浄した。MgSO₄ で簡単に乾燥した後濾過し、真空中で溶媒を除去した。SiO₂ フラッシュカラムクロマトグラフィー (15% EtOAc/ヘキサン) で精製して20、161mg (89%) を固形物質として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.51 (d, J=2.3Hz, 6H), 0.84 (s, 9H), 1.21 (d, J=6.3Hz, 3H), 3.14 (d, J=8.1Hz, 2H), 3.31 (m, 1H), 4.20-4.31 (複雑なm, 2H), 5.37 (AB, J_{AB}=13.6Hz, Δν_{AB}=34.2Hz, 2H), 7.59 (d, J=8.7Hz, 2H), 8.19 ppm (d, J=8.8Hz, 2H); IR (CHCl₃): 1800 (s), 1740 (s), 1610 (m), 1530 (s)。

【0062】

【化40】



工程B: p-ニトロベンジル- (5R, 6S) -2- [1R-t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート

エノールトリフルレート20 (55.7mg, 0.094ミリモル) を無水THFとN-メチルピロリジノン (1ml) に室温で溶解した。この溶液にPd₂(dba)₃・CHCl₃ (2モル%, 2mg)、トリス(2,4,6-トリメトキシフェニル)ホスフィン (8モル%, 4mg)、スタナン10 (1.1当量, 0.103ミリモル, 37mg) とH₂O・Bu₄NCl (1.1当量, 0.103ミリモル, 29mg) を1度に全部固形物として加えた。この混合液を簡単に音波処理して溶解した。約20分後得られた黄色溶液をEt₂Oに注ぎ入れ、水及び食塩水で洗浄しMgSO₄で乾燥濾過、溶媒を真空中で除去した。SiO₂フラッシュカラムクロマトグラフィー (40% EtOAc/ヘキサン) で精製して21、41.6mg (69%) を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.09(d, J=1.5Hz, 6H), 0.88(s, 9H), 1.28(d, J=6.2Hz, 3H), 3.24-3.40(複雑なm, 2H), 4.26-4.36*

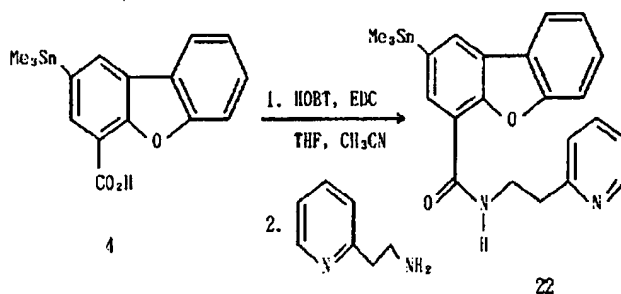
* (複雑なm, 2H), 4.83(s, 2H), 5.20(ABq, J_{AB}=13.6Hz, Δν_{AB}=69.9Hz), 7.27-7.31(複雑なm, 2H), 7.41(d, J=8.7, 1.8Hz, 1H), 7.49(d, J=8.4Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.70(d, J=8.0Hz, 1H), 7.84(d, J=1.8Hz, 1H), 7.92 ppm (d, J=8.8Hz, 2H)。

【0063】

【実施例30】

p-ニトロベンジル- (5R, 6S) -2- {1- [N-2- (N-メチル-2-ピリジニウム) エチル] カルバモイル-3-ジベンゾフラン-6- [1R- (トリメチルシリルオキシ) エチル] -カルバペン-2-エム-3-カルボキシレートトリフルオロメタンスルホネート

【化41】



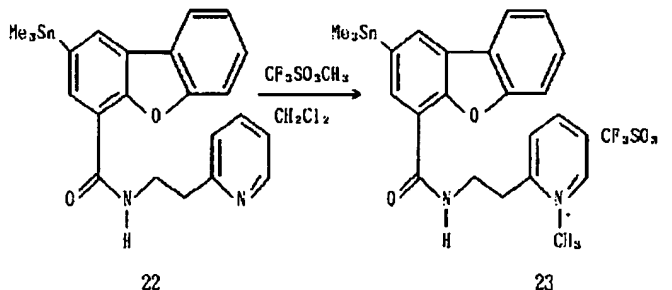
工程A: 1- [N-2- (2-ピリジル) エチル] カルバモイル-3-トリメチルスタンニル-ジベンゾフラン (22)

N₂ 下乾燥THF (4.5ml) 中スタナン酸4 (300mg, 0.80ミリモル) の攪拌溶液に1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (183mg, 0.96ミリモル, 1.2当量) と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (161mg, 1.2ミリモル, 1.5当量) を加えた。無水CH₃CNを加えて得られた懸濁液を可溶化し、この混合液を30分間攪拌した。次いで2- (2-アミノエチル) ピリジン (0.14ml, 1.2ミリモル, 1.5当量) を加えた。30分が経過した後、この反応混合液をエーテルに注ぎ入れ、H₂O (25ml) ※

※ずつで2回) と食塩水 (25mlずつで2回) で洗浄し、次に乾燥 (MgSO₄) 濾過真空中で濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (70% EtOAc/Hex) で精製して22、375mg (98%) を無色のシロップとして得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.36(s, 9H), 3.21(t, J=6.6Hz, 2H), 4.05(dd, J=6.4Hz, J=12.6Hz, 2H), 7.16-7.20(m, 1H), 7.23(d, J=7.8Hz, 1H), 7.35-7.39(m, 1H), 7.40-7.51(m, 2H), 7.59-7.65(m, 1H), 7.97(d, J=7.6Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.64(d, J=3.8Hz, 1H)。IR (CHCl₃): 3438, 3065, 3000, 1660cm⁻¹。

【0064】

【化42】



工程B: 1- [N-2- (N-メチル-2-ピリジニウム) エチル] カルバモイル-3-トリメチルスタンニル-ジベンゾフラントリフルオロメタンスルホネート (23)

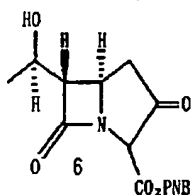
N₂ 下0℃に冷却した無水CH₂Cl₂ (3.8ml) 中22 (365mg, 0.76ミリモル) の攪拌溶液にメチルトリフルオロメタンスルホネート (0.094ml, 0.83ミリモル, 1.1当量) を加えた。この反応混合液を室温で30

57

58

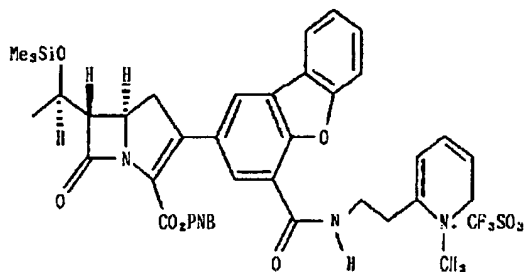
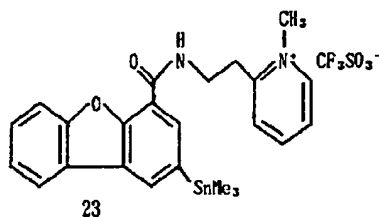
分間攪拌し次に蒸発させて23、412mg(96%)を得た。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.34(s, 9H)、3.51(t, J=6.6Hz, 2H)、3.92-3.99(m, 2H)、4.44(s, 3H)、7.27(t, J=7.3Hz, 1H)、7.39(t, J=7.3Hz, 1H)、7.66-7.72(m, 2H)、7.87-7.91(m, 1H)、8.09-8.14(m, 3*)

*H)、8.30(見掛けのt, J=5.6Hz, 1H)、8.72(d, J=6.5Hz, 1H)。IR(CHCl₃): 3430、3060、3000、1652cm⁻¹。
[0065]
[化43]



i) Tf₂O/DIPA
ii) TMSOTf/TEA

ii) (CH₃CN)₂PdCl₂, ZnCl₂
1-メチル-2-ピロリジノン



24

工程C: p-ニトロベンジル-(5R, 6S)-2-{1-[N-2-(N-メチル-2-ピロリジニウム)エチル]カルバモイル-3-ジベンゾフラニル}-6-{1R-(トリメチルシリルオキシ)エチル}-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレートトリフルオロメタンスルホネート(24)

乾燥THF(0.65ml)中二環β-ケトエステル6(75mg, 0.12ミリモル)の攪拌溶液にN₂下-78℃に於てジイソプロピルアミン(0.019ml, 0.14ミリモル, 1.1当量)を加え得られた黄色溶液を10分間攪拌した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物(0.023ml, 0.14ミリモル, 1.1当量)をこの反応混合液に加え、次いで15分間攪拌した。トリエチルアミン(0.019ml, 0.14ミリモル, 1.1当量)を加え次にトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート(0.027ml, 0.14ミリモル, 1.1当量)を加え、この溶液を20分間攪拌した。次いで無水N-メチル-2-ピロリジノン(0.65ml)を加え次に塩化ビス(アセトニトリル)-パラジウム(II)(16mg, 6.3×10⁻³ミリモ

ル, 5モル%)とアリールスタナン39(75mg, 0.12ミリモル, 0.91当量)を加えた。最後にエチルエーテル中ZnCl₂の0.87M溶液(0.16ml, 0.14ミリモル, 1.1当量)を加えた。低温浴を除去し反応容器を微温水浴に置くと速かに室温に達した。次いで黒色混合液を20分間攪拌した。この混合液をEtOAc(25ml)、Et₂O(10ml)とH₂O(10ml)を含む分液漏斗に注ぎ入れてこの反応を停止した。次いで有機相をH₂O(10mlずつで3回)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)ノーリットで簡単に脱色し、濾過、真空中で濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(8% MeOH/CH₂Cl₂)で精製して24、36mg(35%)を得た。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.12(s, 9H)、1.26(d, J=6.2Hz, 3H)、3.27-3.46(m, 3H)、3.49-3.62(m, 2H)、3.96-3.99(m, 2H)、4.24-4.49(m, 2H)、4.51(s, 3H)、5.25(ABq, J=13.9Hz, Δν_{AB}=48.3Hz, 2H)、7.34(t, J=7.1Hz, 1H)、7.43-7.51(m, 3H)、7.73-7.81(m, 3H)、7.94(d, J=7.6Hz, 1H)、8.00-8.06(m, 4H)、8.19-8.25(m, 1H)、8.31-8.35(m, 1H)、8.64(d, J=5.6Hz, 1H); IR(CHCl₃): 3420

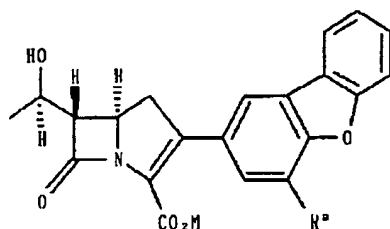
、3000、2960、1775、1725、1660 cm^{-1} 。UV (CH_3CN) :
 $\lambda_1=319\text{ nm}$ ($\epsilon_1=10,000$)、 $\lambda_2=290\text{ nm}$ ($\epsilon_2=17,000$)
 $\lambda_3=259\text{ nm}$ ($\epsilon_3=24,000$)。
 【0066】

【実施例31～32】

前の実施例で記載した通り操作して表Iの化合物を同様に製造した。

【化44】

表 I.



実施例	X	M	H ₂ O λ_{max} (nm)
31		(-)	293
32		K	294

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁵

// A 61 K 31/40

C 07 B 61/00

識別記号

A D Z

3 0 0

庁内整理番号

7475-4C

F I

技術表示箇所

(72)発明者 マーク エル. グリーンリー

アメリカ合衆国, 07065 ニュージャーシ
 イ, ローウエイ, キャンベル ストリート
 1470

(72)発明者 フランク ピー. デイニツノ

アメリカ合衆国, 08857 ニュージャーシ
 イ, オールド ブリッジ, ベンジャミン
 コート 5